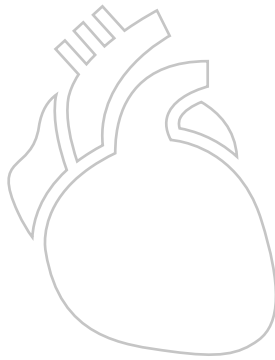


JULIA LUNOW

Bestimmung der 95. Perzentile von
kardialem Troponin I nach
kardiochirurgischen
Operationen



Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2018

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2018

© 2018 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Bestimmung der 95. Perzentile von kardialem Troponin I
nach kardiochirurgischen Operationen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Julia Lunow
aus Berlin

Gießen 2017

Aus dem Institut für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. med. A. Böning

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Gerold Görlach

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Hamm

Tag der Disputation: 2.11.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Definition des Myokardinfarkts	2
1.2.1	Klassifikation des Myokardinfarkts	3
1.2.2	Diagnosekriterien des Myokardinfarkts	4
1.3	Der perioperative Myokardinfarkt	5
1.3.1	Diagnosekriterien	5
1.3.2	Ätiologie	6
1.3.2.1	Allgemeine Ursachen des perioperativen Myokardinfarkt	6
1.3.2.2	Graft-assoziierte Ursachen des perioperativen Myokardinfarkt	7
1.3.2.3	Ursachen des perioperativen Myokardinfarkts bei chirurgischem Herzklappenersatz	8
1.3.3	Epidemiologie	9
1.4	Biomarker zur Diagnostik des Myokardinfarkts	10
1.4.1	Troponin	10
1.4.2	Kreatinkinase	12
1.4.3	Kreatinkinase-MB	12
1.5	Risikostratifizierung durch kardiale Biomarker in der Herzchirurgie	13
1.6	Problemstellung	14
1.7	Fragestellung	15
2	Patienten und Methoden	16
2.1	Untersuchungskollektiv und Studiendesign	16
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.2.1	Einschlusskriterien	16
2.2.2	Ausschlusskriterien	16
2.3	Datenerfassung	16

2.4	Präoperative Daten	17
2.4.1	NYHA-Klassifikation	17
2.4.2	CCS-Klassifikation	18
2.5	Intraoperative Daten	18
2.5.1	Durchführung und Auswertung der Transösophagealen Echokardiographie	18
2.6	Postoperative Daten	20
2.7	Definition ausgewählter Variablen	20
2.8	Gruppengliederung mittels EKG	21
2.9	Labordiagnostik	22
2.9.1	Bestimmung von kardialen Troponin I	22
2.9.2	Bestimmung von Kreatinkinase und Kreatinkinase-MB	22
2.9.3	Bestimmung von Kreatinin	23
2.10	Statistische Auswertung	23
3	Ergebnisse	24
3.1	Deskriptive Statistik	24
3.1.1	Inzidenz des perioperativen Myokardinfarkts	24
3.1.2	Präoperative Patientencharakteristika und kardiovaskuläre Risikofaktoren	24
3.1.3	Schweregrad der Koronaren Herzkrankheit	28
3.1.4	Extrakardiale Vorerkrankungen	30
3.1.5	Weitere präoperative Parameter	31
3.1.6	Art der Operation	31
3.1.7	Extrakorporale Zirkulationszeit, Aortenklemmzeit und Beatmungsdauer ..	33
3.1.8	Katecholamin- und Milrinonbedarf	35
3.1.9	Transfusionsbedarf	37
3.1.10	Komplikationen	39
3.1.11	Kardiales Troponin I	41

3.1.12	Kreatinkinase-MB	43
3.1.13	Kreatinkinase	44
3.2	Grenzwerte und Testgüte von Troponin I und Kreatinkinase-MB	45
3.2.1	Bestimmung der 95. Perzentile von kardialem Troponin I	45
3.2.2	Bestimmung der 95. Perzentile von Kreatinkinase-MB	46
3.2.3	ROC-Analyse von Troponin I und Kreatinkinase-MB	47
3.3	Korrelationen mit maximalen Troponin I - Werten	49
3.3.1	Alter	49
3.3.2	Extrakardiale Arteriopathie	49
3.3.3	Präoperative Niereninsuffizienz	49
3.3.4	Extrakorporale Zirkulationszeit	50
3.3.5	Aortenklemmzeit	50
3.3.6	Art der Operation	50
3.3.7	Laktat und Glukose	50
3.3.8	Hämoglobin und Hämatokrit	51
3.3.9	Transfusionen	51
3.3.10	Beatmungsdauer	51
3.3.11	Katecholamin- und Milrinonbedarf	51
3.3.12	Tod	51
3.3.13	Weitere Komplikationen	52
3.4	Auswertung der Transösophagealen Echokardiographie	53
3.4.1	Regionale Wandbewegungsstörungen	53
3.4.2	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	54
3.4.3	Linksventrikuläre Hinterwanddicke und Intraventrikuläre Septumdicke	55
3.4.4	Weitere TEE-Parameter	58
4	Diskussion	59
4.1	Prädiktoren und Bedeutung des perioperativen Myokardinfarkts	59

4.2	Grenzwerte und Testgüte von Troponin I und Kreatinkinase-MB	65
4.3	Prädiktoren und Bedeutung von kardialen Troponin I.....	68
4.4	Diskussion der Methode.....	73
4.4.1	Diagnosekriterien des Perioperativen Myokardinfarkts	73
4.5	Limitationen der Studie.....	74
4.6	Schlussfolgerung	75
5	Zusammenfassung	76
6	Summary	77
7	Abkürzungsverzeichnis	78
8	Literaturverzeichnis	80
9	Abbildungsverzeichnis	107
10	Tabellenverzeichnis	108
11	Ehrenwörtliche Erklärung	109
12	Danksagung	110
13	Lebenslauf	111

1 Einleitung

1.1 Einführung

Im Jahr 2014 wurden allein in Deutschland über 100.000 kardiochirurgische Operationen durchgeführt, wovon mehr als die Hälfte Koronararterien-Bypass-Operationen (CABG) und knapp ein Drittel Herzklappenoperationen waren (Beckmann et al. 2014).

Die CABG ist mit Abstand die am häufigsten durchgeführte Operation in der Herzchirurgie (Ferguson et al. 2000; Roques et al. 1999). Auf Grund immer besserer Operationstechniken und Myokardprotektionsmöglichkeiten ist die Mortalität in den letzten Jahrzehnten stetig weiter gesunken (Ferguson et al. 2000; Ferguson et al. 2002; Beckmann et al. 2014). Dennoch kam es in den letzten Jahren zu einem Anstieg des Operationsrisikos, da immer mehr Hochrisiko-Patienten sich diesem Eingriff unterziehen (Estafanous et al. 1998; Warner et al. 1997). Die alternde Bevölkerung, der Anstieg von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Adipositas und arterieller Hypertonie (aHT) und die Zunahme von kombinierten Eingriffen sind nur einige Gründe dafür (Naunheim et al. 1988; Ferguson et al. 2002). Auch für den operativen Klappenersatz sind Mortalität und Morbidität gesunken, wohingegen Patientenalter und Risikoprofil gestiegen sind (Brown et al. 2009). In Deutschland stieg das Durchschnittsalter kardiochirurgischer Patienten von noch 55,8 Jahren im Jahr 1990 auf bereits 68,8 Jahre im Jahr 2007, der Anteil der Patienten über 80 Jahren betrug 9,8 % (Friedrich et al. 2009). Bis zum Jahr 2014 stieg der Anteil der Patienten über 80 Jahren auf 14,2 % (Beckmann et al. 2014). Diese Gruppe an Hochrisikopatienten ist anfälliger für eine Reihe von Komplikationen wie akutes Nierenversagen, Low-cardiac-output-Syndrom (LCOS), Schlaganfall und perioperative Myokardschäden wie den perioperativen Myokardinfarkt (PMI) (Warner et al. 1997; Friedrich et al. 2009).

Der PMI zählt zu den schwerwiegenden Komplikationen nach kardiochirurgischen Operationen, da er mit einer deutlich erhöhten perioperativen Mortalität einhergeht (Davierwala et al. 2013). Chaitman et al. beschrieb in der Coronary Artery Survival Study (CASS) eine signifikant höhere Krankenhausmortalität bei PMI nach CABG von 9,7 % im Vergleich zu 1,0 % ohne Auftreten eines PMI (Chaitman et al. 1983). Auch in aktuelleren Daten des Herzzentrum Leipzig zeigt sich eine signifikant höhere Krankenhausmortalität bei PMI nach CABG (Davierwala et al. 2013). Die Diagnose ist oft schwierig und wurde in der Vergangenheit nicht einheitlich definiert. Postoperativ erhöhte Biomarker können durch das chirurgische Trauma beim Nähen oder der atrialen Kanülierung

ausgelöst werden und müssen keine ischämische Ursache haben (Mair et al. 1994). Auf Grund des nicht vermeidbaren chirurgischen Traumas können nicht die gleichen klinischen Parameter und Grenzwerte zur Diagnostik wie beim klassischen Myokardinfarkt (MI) genutzt werden wie z.B. typische Ischämie-Symptome in Form von Angina pectoris-Beschwerden oder die empfohlenen Troponin-Grenzwerte des klassischen akuten MI (AMI).

1.2 Definition des Myokardinfarkts

Der MI ist definiert als myokardialer Zelltod auf Grund einer anhaltenden Ischämie (Thygesen et al. 2012). Ischämie resultiert aus einem perfusionsabhängigen Ungleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage (Thygesen et al. 2000). Karsner und Dwyer beschrieben schon 1916, dass durch die Ligation einer Koronararterie eines Hundes ein verdichtetes, hämorrhagisches, ödematös geschwollenes, fettig degeneriertes, nekrotisches Infarktareal entsteht. Eine vollständige Regeneration der Myokardzellen ist nicht möglich, es kommt lediglich zu einer narbigen Abheilung (Karsner und Dwyer 1916).

Die WHO definierte lange Zeit den MI in Studien zur Prävalenz wie folgt: typische pektanginöse Beschwerden, eindeutige infarkttypische EKG-Veränderungen mit der Entwicklung von pathologischen Q-Zacken und/oder die pathologische Erhöhung kardialer Enzymaktivitäten. Es waren 2 von 3 Kriterien erforderlich (WHO 1979). In den 1990er Jahren kam es zu einer Ablösung der traditionellen Messmethoden katalytischer Enzymkonzentrationen von Kreatinkinase (CK) und Kreatinkinase-MB (CK-MB) durch sensitivere Immunassays zur Massebestimmung von Myoglobin, CK-MB und kardialem Troponin I (cTnI) und T (cTnT) (Panteghini et al. 1999).

Es wurde eine präzisere Überarbeitung der Definition notwendig, sodass 2000 eine Neudefinition durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und das American College of Cardiology (ACC) entwickelt wurde (Thygesen et al. 2000). Durch die Einführung der Troponine waren nun auch kleine Infarktareale mit einem Nekroseareal $< 1\text{g}$ nachweisbar, die in die Definition des MI eingeschlossen wurden (Thygesen et al. 2000; Apple et al. 1997). Ab sofort basierte die Diagnose des MI auf einem Anstieg von kardialen Biomarkern mit dem gleichzeitigen Auftreten einer passenden Ischämie-Symptomatik (Jaffe et al. 2000). Es kam zur Neueinteilung des Akuten Koronarsyndroms (ACS) in instabile Angina pectoris, ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) - ein unauffälliges EKG schloss seit dem einen MI somit nicht mehr aus (siehe Tabelle 1) (Thygesen et al. 2000).

Tabelle 1: Einteilung des ACS nach Neudefinition der ESC und ACC von 2000

AKUTES KORONARSYNDROM (ACS)		
Instabile Angina pectoris	NSTEMI	STEMI
AKUTER MYOKARDINFARKT (AMI)		

2007 wurde eine überarbeitete Version der Neudefinition des MI herausgebracht, die „Universelle Definition des Myokardinfarkts“. Sie schließt eine neue klinische Klassifikation des MI in verschiedene Kategorien ein. Eine der Hauptvoraussetzungen ist der Nachweis des Anstiegs und/oder Abfalls von kardialen Troponin (cTn) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile einer Referenzpopulation (Thygesen et al. 2007).

Letztmalig wurde 2012 erneut eine überarbeitete „dritte universelle Definition des Myokardinfarkts“ von der globalen Myokardinfarkt-Task Force herausgegeben (Thygesen et al. 2012). Diese setzt sich zusammen aus Mitgliedern der ESC, den beiden großen amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften ACC Foundation (ACCF) und American Heart Association (AHA) und der globalen World Heart Foundation (WHF). Wesentliche Neuerungen betreffen Patienten der Gruppen 4 und 5 nach erfolgter perkutaner Koronarintervention (PCI) und CABG mit nun höheren Grenzwerten auf Grund der weiterhin steigenden Sensitivität von laborchemischen Methoden zur Erkennung von myokardialen Nekrosen (Schofer et al. 2014; Thygesen et al. 2012).

1.2.1 Klassifikation des Myokardinfarkts

Tabelle 2: Klassifikation des Myokardinfarkts (Thygesen et al. 2012)

Myokardinfarkt	Klassifikationskriterien	
Typ 1	Spontaner MI durch Ischämie auf Grund eines primären Koronarereignisses wie Plaqueerosion und/ oder –ruptur, Riss oder Dissektion	
Typ 2	Sekundärer MI durch Ischämie auf Grund von erhöhtem Sauerstoff-Bedarf oder erniedrigtem Sauerstoff-Angebot (z.B. Koronarspasmus, Koronarembolisation, Anämie, Arrhythmie, Hypo-, Hypertension)	
Typ 3	Plötzlicher Herztod einschließlich kardialen Arrest, mit typischen Ischämie-Symptomen, einhergehend mit neuen ST-Hebungen oder neuem Linksschenkelblock. Tod trat ein, bevor kardiale Biomarker bestimmt werden oder ansteigen konnten.	
Typ 4	a)	MI assoziiert mit PCI
	b)	MI als Folge einer Stentthrombose
	c)	MI als Folge einer Restenose nach PCI
Typ 5	MI nach CABG	

Seit 2007 wird der MI anhand von ätiologischen, pathologischen, klinischen und prognostischen Kriterien in 5 verschiedene Infarkttypen eingeteilt (siehe Tabelle 2) (Thygesen et al. 2007). Diese Einteilung wurden 2012 lediglich durch den MI Typ 4c ergänzt (Thygesen et al. 2012).

1.2.2 Diagnosekriterien des Myokardinfarkts

Zur Diagnose des MI Typ 1 und 2 müssen alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium erfüllt sein (siehe Tabelle 3) (Thygesen et al. 2012).

Tabelle 3: Diagnosekriterien des MI Typ 1 und 2 (Thygesen et al. 2012)

Hauptkriterien	a)	Nachweis eines kardialen Biomarkers > 99. Perzentile (bevorzugt kardiales Troponin), bei Aufnahme oder nach 3-6 h
	b)	relevanter Anstieg/ Abfall der Biomarkerkonzentration innerhalb von 3-6 h
Nebenkriterien	a)	klinische Ischämie-Symptomatik
	b)	neue ST-Strecken-Veränderungen oder neuer Linksschenkelblock
	c)	Entwicklung von pathologischen Q-Zacken im EKG
	d)	Nachweis des Verlustes von vitalem Myokard oder neuen regionalen Wandbewegungsstörungen
	e)	Nachweis eines intrakoronaren Thrombus durch Autopsie oder Angiographie

Der plötzliche Herztod (MI Typ 3) wird diagnostiziert bei darauf hinweisenden vorangegangenen Ischämie-Symptomen und der Annahme von neuen EKG-Veränderungen oder einem neuem Linksschenkelblock (LSB). Der kardiale Tod trat zu einem Zeitpunkt ein, bevor kardiale Biomarker gemessen werden konnten oder bevor sie ansteigen würden.

Der PCI-assoziierte MI (MI Typ 4a) ist definiert durch einen Anstieg von cTn über das 5fache der 99. Perzentile unter der Voraussetzung von normalen Troponinwerten vor der Intervention (< 99. Perzentile). Bei präinterventionell erhöhten Troponinwerten, die stabil oder sinkend sind, ist ein Troponinanstieg > 20 % zur Diagnose notwendig. Zusätzlich ist eines der folgenden Kriterien notwendig: passende Ischämie-Symptomatik, neue ischämische EKG-Veränderungen, angiographischer Nachweis einer interventionellen Komplikation oder der Nachweis des Verlustes von vitalem Myokard oder neuen regionalen Wandbewegungsstörungen (Thygesen et al. 2012).

Ein MI infolge einer Stentthrombose nach PCI (MI Typ 4b) wird diagnostiziert durch den Nachweis eines Thrombus mittels Autopsie oder Angiographie mit passenden Ischämiesymptomen. Notwendig ist der Nachweis von einem Anstieg oder Abfall von kardialen Biomarkern mit mindestens einem Wert $> 99.$ Perzentile (Thygesen et al. 2012).

Der MI Typ 4c als Folge einer Restenose nach PCI ist definiert als eine Stenose $\geq 50\%$ in der Koronarangiographie oder eine komplexe Läsion mit einem Anstieg und/oder Abfall von cTn $> 99.$ Perzentile und keiner weiteren signifikant obstruktiven schweren KHK. Die Restenose tritt auf nach einem initial erfolgreichen Stent-Einsatz oder Dilation einer Koronararterienstenose mittels Ballonangioplastie ($< 50\%$) (Thygesen et al. 2012).

1.3 Der perioperative Myokardinfarkt

1.3.1 Diagnosekriterien

In der „dritten universellen Definition des Myokardinfarkts“ von 2012 wird der MI Typ 5 nach CABG definiert als ischämische Myokardschädigung mit einem Serum-Konzentrationsanstieg eines kardialen Biomarkers auf mehr als das 10fache der 99. Perzentile innerhalb von 48 h nach CABG bei Patienten mit normalem Ausgangswert. Zusätzlich zu dem Nachweis von erhöhten Biomarkern ist ein weiteres Kriterium aus den folgenden notwendig: (a) neu aufgetretenes pathologisches Q oder neuer Linksschenkelblock (LSB), (b) angiographisch dokumentierter Bypass- oder Koronargefäßverschluss, (c) bildlich nachgewiesene regionale Veränderung der Wandbewegungen oder ein Verlust von vitalem Gewebe (Thygesen et al. 2012). Dies stellt im Vergleich zur alten Definition eine Grenzwerterhöhung dar, noch 2007 wurde lediglich das 5fache der 99. Perzentile gefordert (Thygesen et al. 2007). Bei präoperativ erhöhten Biomarkern $> 99.$ Perzentile gibt die Task Force keine Grenzwert-Empfehlung bei CABG assoziiertem MI an, wohingegen für den MI nach PCI mit präinterventionellem cTn $> 99.$ Perzentile eine Erhöhung von $> 20\%$ der Ausgangskonzentration gefordert wird (Thygesen et al. 2012). Zur Diagnostik des CABG-assoziierten MI wird auch in der dritten Definition des MI nicht explizit cTn empfohlen im Gegensatz zu den anderen MI-Formen (Thygesen et al. 2012). ST-Streckenhebungen sind kein diagnostisches Kriterium, da diese häufig unspezifisch nach kardiochirurgischen Operationen auftreten können (Jain 1992; Spodick 1973).

Die Definition des MI Typ 5 von 2012 bezieht sich lediglich auf die CABG. Weitere kardiochirurgische Operationen wie Herzklappenersatz oder Operationen mit stärkerer

Myokardschädigung wie die Kardiotomie oder die Maze-Operation sind nicht eingeschlossen (Thygesen et al. 2012).

1.3.2 Ätiologie

Die Ätiologie des PMI unterscheidet sich deutlich vom klassischen, ambulant erworbenen Myokardinfarkt. Unterschiedliche Faktoren können perioperativ zum kardialen Zelltod führen. Möglich sind ein direktes Trauma durch Nähte oder Manipulation, Koronararterien- oder Aortendissektion, Embolisation oder Hypoxie. Eine globale oder regionale Ischämie kann ausgelöst werden durch eine insuffiziente kardiale Protektion während der Aortenklammzeit oder eine inadäquate Perfusion und Hypoxie während der Operation (Thygesen et al. 2000; Adams 2003; Keon et al. 1982). Der Infarktentstehung geht oft eine Ischämie-Periode voraus (Slogoff und Keats 1985). Ein neuer Verschluss von Koronargefäßen postoperativ ist möglich (Adams 2003).

1.3.2.1 Allgemeine Ursachen des perioperativen Myokardinfarkt

Auch nach einer unkomplizierten kardialen Revaskularisation kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit einem Anstieg von proinflammatorischen Zytokinen. Diese beeinflussen die myokardiale Funktion und können zu myokardialer Ischämie und segmentalen Wandbewegungsstörungen führen (Hennein et al. 1994). Der Anstieg ist auf den Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen während der extrakorporalen Zirkulation beim Einsatz des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) zurückzuführen (Steinberg et al. 1993). Es wurden Genvarianten von Zytokinen identifiziert, die mit einer besonders schweren Myonekrose nach kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert sind (Podgoreanu et al. 2006). Der Einsatz der CPB kann weiterhin zu Komplement- und Thrombozytenaktivierung mit Hyperkoagulabilität führen (Zilla et al. 1989; Boisclair et al. 1993; Brister et al. 1993; Chung et al. 1996). Es wurden Genvarianten im Chromosom 9p21 identifiziert, die mit einem erhöhten PMI-Risiko nach CABG einhergehen (Liu et al. 2010). Durch hohe Blutverluste kann es zum Hämoglobinabfall mit verminderter Sauerstofftransportkapazität des Blutes kommen (Grieshaber et al. 2015).

Eine seltene, aber gefürchtete Komplikation kardialer Eingriffe ist die iatrogene Aortendissektion Typ A durch die aortale Kanülierung (Leontyev et al. 2012). Dadurch kann es durch Verlegung der Koronarostien und einem reduzierten koronaren Einstrom zur myokardialen Ischämie mit folgendem PMI kommen (Still et al. 1992).

Perioperativ kann ein Myokardschaden durch die postischämische Reperfusion ausgelöst werden. Während der CPB wird das Herz stillgelegt und geschützt durch die Kardioplegie. In dieser Zeit kommt es zu Sauerstoffmangel und Ischämie. Am Ende des CPB wird das Herz reperfundiert, so dass die Herzaktion erneut beginnt. Diese ischämische und anschließende Reperusionsperiode führen zu einem Myokardschaden mit Nekrosen und Apoptose von Kardiomyozyten (Ramlawi et al. 2006). Myokardiale Ischämie führt zu einer intrazellulären Kalzium-Akkumulation mit einer gestörten Integrität der Membranlipide und folgendem Ödem (Nayler 1981). Die folgende Reperfusion löst oxidativen Stress aus durch die Produktion von zytotoxischen Sauerstoffmetaboliten (Ferrari et al. 1990). Es kommt zu einem Reperusions-Ischämie-Schaden mit generalisiertem Myokardödem und Initiierung einer komplexen Reihe von Entzündungsreaktionen (Braunwald und Kloner 1985). Ein PMI kann die Folge sein (Bulkely und Hutchins 1977).

Eine inadäquate myokardiale Protektion während des kardiopulmonalen Bypass kann zur postischämischen Dysfunktion, dem sogenannten kardialen „Stunning“, führen. 1975 wurde erstmals beschrieben, dass regionale mechanische Funktionen postischämisch eingeschränkt bleiben, für 3 h nach einem 5-minütigen Koronarverschluss und für 6 h nach einem Verschluss von 15 Minuten (Heyndrickx et al. 1975). Kardiales Stunning ist definiert als eine nach Reperfusion persistierende mechanische Dysfunktion trotz eines fehlenden irreversiblen Schadens (Bolli 1990). In dieser Zeit verwendet das betroffene Myokard weniger Sauerstoff und ist vulnerabler gegenüber einer auftretenden Ischämie (Bavaria et al. 1990). Auch bei adäquater myokardialer Protektion kann es durch eine verlängerte Aortenklemmzeit zur kardialen Ischämie kommen (Perrotti et al. 2015).

Als eine weitere mögliche Ursache einer perioperativen Ischämie in der Koronarchirurgie wurde eine Gasembolie beschrieben (Goldfarb 1963; Rovai et al. 1995).

1.3.2.2 Graft-assoziierte Ursachen des perioperativen Myokardinfarkt

Graft-assoziierte Ursachen eines PMI können eine Stenose, Okklusion, Thrombose oder ein Abknicken des Grafts sein (Rasmussen 1997; Brenot et al. 1988). Weiterhin kann ein Hämatom oder eine Graft-Dissektion die Ursache eines Graft-Versagens sein (Perrotti et al. 2015). Auch eine unvollständige Revaskularisation intraoperativ kann eine Ischämie perioperativ zur Folge haben (Kahn et al. 1990).

Ein koronares Steal-Syndrom bei proximalen Seitenästen der A. mammaria interna (IMA) oder eine proximalen Stenose der linken IMA (LIMA) mit einem retrograden Fluss

wurde beschrieben (Schmid et al. 1990; Koning et al. 2002). Auch ein falsch angeschlossener Graft oder ein verminderter Abfluss in die native Koronararterie kann Ursache einer Ischämie sein (Rasmussen 1997).

Unter einer CABG-Reoperation kann es zur koronararteriellen Embolisation aus alten Grafts oder Thrombosierung von alten Bypässen durch Plaqueruptur kommen (Grondin et al. 1984; FitzGibbon und Keon 1987; Keon et al. 1982).

Selten kann es nach CABG zu einem Koronararterienspasmus kommen mit plötzlicher Hypotension und Kreislaufkollaps (Lemmer und Kirsh 1988; Assad-Morell et al. 1975). Dies wurde auch bei Patienten mit präoperativ nicht bekanntem Vasospasmus beobachtet (Buxton et al. 1982). Weiterhin ist ein Spasmus von neuen Bypass-Gefäßen möglich (Baek et al. 2010). Venenklappen in einem falsch-positionierten Venengraft können zur Flussbehinderung und zur Thrombusbildung führen (Mills und Ochsner 1976; Adams 2003). Diese potentielle Ursache eines PMI wird heutzutage verhindert durch die Nutzung von klappenfreien Venenanteilen, Valvotomie und den umgekehrten Einsatz von Venengrafts (Mills und Ochsner 1976).

1.3.2.3 Ursachen des perioperativen Myokardinfarkts bei chirurgischem Herzklappenersatz

Bei Mitralklappenersatz ist eine mögliche Komplikation die iatrogene Verletzung, Distorsion oder Okklusion des Ramus circumflexus (RCX) (Aybek et al. 2006). Als anatomische Normvariante ist es möglich, dass der RCX nur bis zu 1 mm entfernt vom hinteren Mitralklappenrand verläuft, so dass es bei versehentlicher Okklusion des RCX durch Nähte zum Infarkt der posterior-inferioren Wand kommen kann (Morin et al. 1982). Obarski et al. vermutete in einer Studie zur Häufigkeit des PMI nach Mitralklappenreparatur, dass Gasembolien der Auslöser waren und diese eingebracht wurden durch links-ventrikuläre Druck-Insufflation während der Überprüfung der Klappenkompetenz (Obarski et al. 1990).

Beim Aortenklappenersatz kann es zur Verlegung einer oder beider Koronarostien durch den Einsatz der Klappenprothese kommen (Turillazzi et al. 2011; Yates et al. 1974).

Ein weiterer Auslöser einer akuten myokardialen Ischämie kann eine ostiale Kalkembolie in die Koronararterien beim Ersatz einer stark verkalkten Aortenklappe sein (Pifarré et al. 1980). Patienten mit einem hypertrophierten linken Ventrikel auf Grund einer schweren Aortenklappenstenose sind besonders gefährdet für einen globalen ischämischen Schaden

nach einer inadäquaten Protektion des konzentrisch-hypertrophierten linken Ventrikels während der Aortenklemmzeit (AKZ) (McGregor et al. 1984).

1.3.3 Epidemiologie

Die Inzidenz des PMI wird in der Literatur unterschiedlich angegeben, da diese abhängig ist von den verschiedenen festgelegten Diagnosekriterien und -methoden. Die Diagnose des PMI wurde in vergangenen Studien unterschiedlich gestellt: basierend auf hämodynamischen Aspekten wie dem pulmonalen Wedge-Druck, EKG-Veränderungen, funktionellen Parametern wie dem Echokardiogramm mit Detektion von Wandbewegungsstörungen, metabolischen Veränderung wie der koronaren Laktat-Produktion, biochemische Veränderungen mittels cTn oder CK-MB oder regionalen Perfusionsparametern mittels Szintigramm. Jede Methode hat ihre Limitationen in Sensitivität oder Spezifität und auch die Korrelation zwischen den einzelnen Methoden ist oft gering (Haggmark et al. 1989; McGregor et al. 1984; Panetta et al. 1979).

Ältere Daten der CASS von 1975 bis 1979 wiesen auf eine Inzidenz des PMI nach CABG von 6,4 % hin (CASS Investigators 1983). Es zeigte sich keine signifikant höhere Inzidenz des PMI nach wiederholter CABG-Operation (6,4 %) im Vergleich zur erstmaligen Operation (5,8 %) (Foster et al. 1984). Auch in neueren Untersuchungen des Herzzentrum Leipzig zeigte sich bei Patienten, die sich einer isolierten CABG zwischen 2004 und 2010 unterzogen, eine Inzidenz des PMI von 5,3 %. Die Krankenhausmortalität der PMI-Gruppe war signifikant höher (9,4 % vs. 3,4 %) (Davierwala et al. 2013). Mangano beschrieb 2002 in einer Studie der Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) eine Inzidenz des perioperativen MI nach CABG zwischen 2,8 % und 5,4 %. Diese Ergebnisse decken sich auch mit weiteren Studien der McSPI (The Multicenter Study Of Perioperative Research Group. 1995; Mangano 2002). In neueren Daten der Studie German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients (GOPCABE) von 2013 betrug die Inzidenz von Myokardinfarkten innerhalb der ersten 30 Tage nach „On-pump-CABG“ 1,7 % und nach „Off-pump-CABG“ 1,2 % (Diegeler et al. 2013).

Zur Inzidenz des PMI nach Klappenoperationen gibt es deutlich weniger Daten. In einer Studie von 1990 mit 224 Patienten mit Mitralklappenreparatur entwickelten 12 Patienten einen PMI (5,4 %) (Obarski et al. 1990). In neueren Daten einer Studie von 2014 mit 314 Patienten mit Aortenklappenersatz auf Grund einer schweren Aortenklappenstenose zeigte sich ein PMI in 28,7 % (Lee et al. 2014). In einer Untersuchung von 2002 bis 2011 entwickelten von 502 Patienten mit chirurgischem Aortenklappenersatz lediglich 2 einen

PMI (0,4 %), wobei aber keine genauen Angaben zu Diagnosekriterien des PMI vorliegen (Iturra et al. 2014).

1.4 Biomarker zur Diagnostik des Myokardinfarkts

1.4.1 Troponin

Troponin ist ein globuläres Protein und wurde erstmals 1963 von S. Ebashi beschrieben (Ebashi 1963). Das Strukturprotein Troponin spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Kontraktion in Skelett- und Herzmuskelzellen (Ebashi et al. 1967).

Troponin bildet einen Komplex mit Tropomyosin, dieser ist dem filamentären Aktin regelmäßig angelagert (siehe Abb. 1) (Ebashi und Kodama 1966).

Troponin besteht aus drei Untereinheiten. Die inhibitorische Untereinheit TnI inhibiert die Actomyosin-ATPase bei einem Fehlen von Calcium. Troponin C (TnC) hat 4 Calcium-Bindungsstellen und vermittelt zwischen Calcium und TnI (Ebashi et al. 1968; Wilkinson und Grand 1978). TnT interagiert mit Tropomyosin und stellt somit die Verbindung zwischen dem Troponin-Komplex und Tropomyosin dar (Greaser und Gergely 1973).

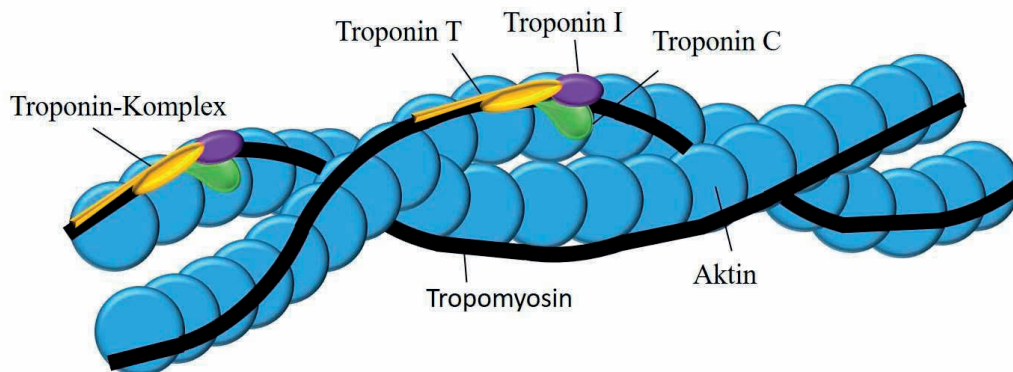


Abb. 1: Schematische Darstellung des Aufbaus des Aktin-Filaments mit Troponin-Tropomyosin-Komplex

Myokardiales und skelettales TnI werden von unterschiedlichen Genen exprimiert und unterscheiden sich in ihren Aminosäuresequenzen (Bodor et al. 1995). Im Skelettmuskel wird kein myokardiales TnI gebildet. Dagegen wird cTnT auch zu einem geringen Anteil im Skelettmuskel exprimiert, führt aber nicht zu falsch positiven Ergebnissen in aktuellen TnT-Tests (Ricchiuti et al. 1998; Shave et al. 2002). Myokardiales und skelettales TnC wird von nur einem Gen exprimiert und ähnelt sich sehr stark, so dass es nicht zur kardi-

alen Diagnostik geeignet ist (Wilkinson 1980). Kardiale Troponine werden durch monoklonale Antikörper gegen Epitope des cTnI und cTnT bestimmt (Eriksson et al. 2004). Für cTnT gibt es einen einzigen Nachweis-Test, so dass verschiedene cTnT-Werte vergleichbar sind. Für cTnI existieren hingegen verschiedene Immunassays mit unterschiedlichen Cut-Off-Grenzen, sodass einzelne Werte unterschiedlicher Laboratorien nicht vergleichbar sind (Sharma et al. 2004; Wu et al. 1998).

Neben dem an Aktin angelagerten Anteil liegt cTn zu ungefähr 8 % frei im Zytosol vor (Bleier et al. 1998). In Folge einer kardialen Ischämie kommt es zur Proteolyse und Modifikation von cTnI und cTnT mit Freisetzung ins Blut. Die cTn werden von intrazellulären Proteasen, wie Calpain oder Matrix-Metalloproteinase-2, abgebaut (Di Lisa et al. 1995; Wang 2002), diese Abbauprodukte sind neben den intakten cTn auch im Serum von AMI-Patienten nachweisbar (Hessel et al. 2008). Im Blut kann cTnI und cTnT als ungebundene Form vorliegen, allerdings cTnI nur zu einem sehr geringen Anteil. Der Großteil des cTnI liegt als Komplex mit cTnC (cTnI-cTnC) vor, ein kleinerer Anteil zusätzlich als Komplex mit cTnT (cTnI-cTnC-cTnT) (Wu et al. 1998; Giuliani et al. 1999; Katrukha et al. 1997).

Der Anstieg von cTn spiegelt den irreversiblen Untergang von Myokardzellen wider (Hamm 2002). Es steigt 2-4 h nach dem Beginn der Symptome an und erreicht seinen Höhepunkt nach 15-24 h (Cummins et al. 1987). cTn kann dann bis zu 4 bis 10 Tage persistieren (Jaffe et al. 2006; Larue et al. 1993; Panteghini et al. 1999). Die Halbwertszeit von cTn beträgt 2 h (Gerhardt et al. 1991).

Bei Niereninsuffizienz und Muskelerkrankungen ist auch die Spezifität der Troponine heruntergesetzt, in diesem Fall ist cTnI spezifischer als cTnT (McLaurin et al. 1997; Sarko und Pollack 2002). Daneben gibt es weitere Ursachen, warum cTn erhöht sein kann ohne das Auftreten einer Myokardischämie. Dazu gehören unter anderem Traumata, Herzinsuffizienz, Aortenklappenerkrankungen, Hyper-, Hypotension, Hypothyreose, Verbrennungen und Sepsis (Jaffe et al. 2006). Eine Lungenembolie kann eine weitere Ursache eines Troponin-Anfalls im Blut sein (Katus et al. 1991b). Ein erhöhtes cTn ohne Hinweis für eine Myokardischämie sollte nicht als MI bezeichnet werden, sondern als Myokardschaden (Thygesen et al. 2012; Schofer et al. 2014).

Eine postoperative Freisetzung von cTn ins Blut ist bei der Mehrheit der kardiochirurgischen Patienten zu finden und wurde erstmals 1991 beschrieben (Katus et al. 1991a; Mair et al. 1991b). Zur Diagnose eines AMI ist cTn spezifischer und sensitiver als CK-MB

(Collinson 1998; Apple et al. 1997). Die ESC und ACC ernannten 2000 cTn zum Goldstandard der Diagnostik des AMI (Thygesen et al. 2000).

1.4.2 Kreatinkinase

Die CK ist bereits sehr lange bekannt und war einer der ersten kardialen Biomarker (Lohmann 1934). Sie spielt eine zentrale Rolle im Energiestoffwechsel und katalysiert mit Hilfe von Magnesium folgende Reaktion:



Die CK zeigt besonders hohe Aktivität in skelettaler und myokardialer Muskulatur und im Gehirn. Geringe Aktivität findet sich auch in anderen Organen. Sie lässt sich in vier Hauptgruppen von Isoenzymen einteilen. Im Zytoplasma kommen die Untereinheiten CK-M und CK-B vor und bilden ausschließlich Dimere (Eppenberger et al. 1964). Es bilden sich die Dimere CK-MM, CK-BB und CK-MB (Eppenberger et al. 1967). Weiterhin existieren zwei mitochondriale CK-Isoformen (CK-mi) (Jacobs et al. 1964; Saks et al. 1974; Hossle et al. 1988), eine ubiquitär vorkommende und eine sarkomerische CK-mi (Haas et al. 1989). Sie befinden sich im mitochondrialen Intermembranspalt (Scholte et al. 1973) und liegen als Oktamere und Dimere vor (Sobel 1972; Schnyder et al. 1988). Auf Grund ihres breiten Gewebevorkommens wird die CK zur Routinediagnostik des MI nicht mehr empfohlen. Wenn beim Einsatz in epidemiologischen oder wissenschaftlichen Studien dennoch gewünscht, empfehlen die ESC und ACC ein deutlich höheres Cut-off-Limit von mindestens dem 2fachen der oberen Referenzgrenze (Thygesen et al. 2000).

1.4.3 Kreatinkinase-MB

Durch die Möglichkeit der kardialen Spezifizierung der CK durch das MB-Isoenzym wurde die CK-MB für beinahe drei Jahrzehnte die 1. Wahl zur Diagnostik des MI. Im Gegensatz zur CK kommt es bei intramuskulären Injektionen oder einer unkomplizierten Herzkatheteruntersuchung nicht zu einer Erhöhung der CK-MB (Adams et al. 1993b). Sie besitzt eine höhere Sensitivität als die CK, kommt allerdings auch außerhalb des Myokards vor (Apple et al. 1997). Bei starken Schädigungen der Skelettmuskulatur und bei 5 % der niereninsuffizienten Patienten sind erhöhte CKMB-Werte messbar, auch ohne einen nachweisbaren Myokardschaden (Adams et al. 1993a). In den 1980er Jahren wurde ein automatisches Immunassay basierend auf monoklonalen Anti-CK-MB-Antikörpern zur Bestimmung der Proteinkonzentration (= Masse) der CK-MB eingeführt. Bis dahin wurde die katalytische Aktivität der CK-MB gemessen (Vaidya et al. 1986). Dies erhöhte

die analytische Sensitivität und Spezifität der CK-MB (Mair et al. 1991a; Panteghini 2003).

Bis 2000 war CK-MB das Diagnostikum der 1. Wahl (Adams et al. 1993b). Wenn cTn nicht zur Verfügung steht, ist CK-MB heute nur noch die zweite Wahl zur Diagnostik eines Myokardschadens (Morrow et al. 2007).

1.5 Risikostratifizierung durch kardiale Biomarker in der Herzchirurgie

Für das ACS wurde der Nutzen der Troponine zur Prognoseeinschätzung gezeigt (Antman et al. 1996) und auch bei nicht-kardiochirurgischen Operationen wurde eine mögliche postoperative Risikostratifizierung durch Troponine validiert (Adams et al. 1994). Eine Erhöhung der CK-MB nach Revaskularisation mittels CABG ist sehr häufig (Brener et al. 2002). Auch kommt es nach CABG perioperativ zu einem Anstieg von cTnI und cTnT auf Grund des nicht vermeidbaren Myokardschadens durch Kanülierung des Atriums und kardioplegischem Arrest (Mair et al. 1994; Januzzi et al. 2002). In einer Studie von 2002 wurden CK-MB-Werte über dem oberen Referenzwert in 90 % der Patienten nach CABG nachgewiesen. Bei 6 % wurde ein Wert über dem 10fachen des oberen Referenzwertes gemessen, in dieser Gruppe war CK-MB der Hauptprädiktor für eine erhöhte Mortalität innerhalb von drei Jahren (Brener et al. 2002). Davierwala et al. zeigte, dass nach isolierter CABG auch eine CK-MB > 2fachen der Norm mit einer erhöhten Krankenhausmortalität einhergeht (Davierwala et al. 2013).

In einer Studie mit 696 CABG-Patienten und 490 Klappen-Patienten waren die postoperativ gemessenen cTnI-Werte prognosebestimmend und hatten einen zusätzlichen Nutzen zu validierten präoperativen Risiko-Scores wie z.B. dem European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) (Adabag et al. 2007). Das postoperativ nach 24 h gemessene cTnI korrelierte mit dem Auftreten eines PMI und der operativen Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage (Adabag et al. 2007). Nach herzchirurgischen Operationen zeigte sich auch cTnT in Patienten mit perioperativen Komplikationen wie Tod, PMI oder Schock signifikant höher, wohingegen durch CK-MB eine schlechtere Diskriminierung möglich war (Januzzi et al. 2002). In einer Studie von 2006 zeigte sich, dass Patienten mit einem cTnI-Level im oberen Quartil ein 2-3fach erhöhtes Mortalitätsrisiko hatten im Vergleich zu den Patienten des unteren Quartils auch nach Anpassung der Operationsart und des EuroScore (Croal et al. 2006).

1.6 Problemstellung

Das mechanische Trauma während einer herzchirurgischen Operation führt zu einem gewissen Grad des Myokardschadens bei allen Patienten. Auf Grund dieses notwendigen Traumas sind Cut-Off-Level wie die 99. Perzentile für den MI Typ 1 nicht ausreichend. In früheren Studien wurden unterschiedliche MI-Definitionen verwendet. Dies erschwert die Vergleichbarkeit und Verallgemeinerung dieser Studien. Auf Grund der vielen verschiedenen cTnI-Assays, die aktuell genutzt werden, ist eine Anwendung der 99. Perzentile notwendig, um eine Vergleichbarkeit untereinander zu garantieren. Unterschiedliche cTnI-Assays haben nicht die gleiche Sensitivität und Spezifität. In der dritten universellen Definition des Myokardinfarkts wird zur Diagnose des PMI ein Anstieg von kardialen Biomarkern über das 10fache der 99. Perzentile gefordert (Thygesen et al. 2012). Dieser Cut-off-Wert ist weiterhin zu niedrig zur Diagnose eines relevanten PMI (Moussa et al. 2014).

Weder das Labor für Klinische Medizin des UKGM Gießen noch die Firma Siemens, deren Laborkit im hiesigen Labor zur Bestimmung von cTnI verwendet wird, konnte eine Angabe zur 99. Perzentile machen, die Grundlage für die Diagnostik des PMI ist.

Ziel dieser Studie ist die postoperative Bestimmung dieser Perzentile von cTnI unter Verwendung des Advia Centaur TnI-Ultratests von Siemens in einer repräsentativen kardiochirurgischen Population des Universitätsklinikum Gießen.

Nicht nur im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen wird cTn beschrieben, sondern scheint durch eine Vielzahl von weiteren Faktoren beeinflusst zu werden. Es soll untersucht werden, welche Einflussfaktoren und postoperativen Komplikationen den postoperativen cTnI-Anstieg beeinflussen.

Viele kardiochirurgische Patienten weisen auf Grund von Adaptationsvorgängen bei z.B. der Aortenklappenstenose hypertrophiertes Myokard auf. Auf Grund von Hypertrophie kann es zu stärkeren Zellschäden kommen, was zu einem höheren Anstieg von kardialen Biomarkern führt, sich aber nicht im EKG oder TEE darstellen lässt (Harff et al. 1998). Hypertrophes Myokard ist anfälliger für einen ischämischen Schaden (Hove et al. 2005). Die folgende Studie untersucht, ob Patienten mit einer stärkeren Hypertrophie höhere Biomarker-Werte postoperativ aufweisen und anfälliger für einen PMI sind.

1.7 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit folgenden Zielsetzungen und Fragestellungen:

- Bestimmung der 95. Perzentile von cTnI nach herzchirurgischen Operationen bei Patienten des Universitätsklinikums Gießen
→ Ab welchem cTnI-Wert kann die Diagnose des PMI gestellt werden und mit welcher Testgüte?
- Welche Faktoren korrelieren mit den maximalen cTnI-Werten?
- Welche Parameter und postoperativen Komplikationen sind assoziiert mit einem PMI?
- Geht linksventrikuläre Hypertrophie, gemessen anhand der interventrikulären Septumdicke (IVS) und der Hinterwanddicke (PWT), mit erhöhten postoperativen cTnI- und CK-MB-Werten einher?

2 Patienten und Methoden

2.1 Untersuchungskollektiv und Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie mit explorativer Datenanalyse.

Im Zeitraum von November 2013 bis September 2015 wurden 174 Patienten mit geplanter kardiochirurgischer Intervention im Universitätsklinikum Gießen in der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie eingeschlossen.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1 Einschlusskriterien

Die Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war eine der folgenden elektiven Operationen zwischen November 2013 und September 2015: CABG, Mitral- oder Aortenklappenersatz, Trikuspidalklappenrekonstruktion, Ersatz der Aorta ascendens. Auch eine Kombination der genannten war möglich. Es wurde von allen Patienten die Einverständniserklärung zur Datenerhebung und zur Bestimmung von Laborparametern eingeholt. Es liegt ein Votum der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (Nr. 144/13).

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium war eine notfallmäßige Durchführung der zuvor genannten Operationen, insbesondere bereits präoperativ katecholaminpflichtige oder intubierte Patienten. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein.

2.3 Datenerfassung

Zur Datenerfassung wurden standardisierte Erhebungsbögen angewendet. Die tabellarische Darstellung der Daten erfolgte mit Hilfe von Microsoft Office Excel 2013.

Es standen folgende Quellen zur Verfügung:

- o Anamnese- und Untersuchungszettel
- o Operationsberichte des Operateurs
- o Verlegungsberichte der kardiochirurgischen Intensivstation
- o Protokolle der Intensivstation
- o Anästhesieprotokolle
- o Labordaten aus dem Zentrallabor des Universitätsklinikum Gießen
- o Befunde vorausgegangener Untersuchungen (Echokardiographie, Herzkatheter)

- o Verlegungsbriefe zuweisender Kliniken
- o Berichte von niedergelassenen Haus- und Fachärzten
- o Entlassungsberichte von Rehabilitationskliniken

2.4 Präoperative Daten

Bei der elektiven Aufnahme wurden allgemeine Patientendaten wie Größe, Gewicht und Body Mass Index (BMI) des Patienten erhoben und die Anamnese durchgeführt. In der Anamnese wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, aHT, Nikotinkonsum und extrakardiale Arteriopathie erfragt. Weiterhin wurde der Grad der Angina pectoris nach der CCS-Klassifikation und die Leistungseinschränkung nach der NYHA-Klassifikation bestimmt. Die Nierenfunktion wurde eingeteilt anhand von Kreatinin im Serum. Pulmonale und neurologische Vorerkrankungen wurden aufgenommen. Folgende weitere Daten wurden erhoben: Anzahl stattgehabter MI und seitdem vergangenes Zeitintervall, bereits durchgeführte PCI, präoperativer Herzrhythmus, Anzahl der betroffenen kardialen Gefäße, bestehende Hauptstammstenose, Ejektionsfraktion. Jedem Patienten wurde Blut für die Routinediagnostik abgenommen und insbesondere cTnI, CK und CK-MB bestimmt. Ein 12-Kanal-EKG wurde bei jedem Patienten präoperativ geschrieben.

2.4.1 NYHA-Klassifikation

Die New York Heart Association brachte erstmals 1928 eine Klassifikation zur Einteilung von Herzkrankheiten heraus (Pardee 1928). Diese wurde in folgenden Ausgaben mehrmals korrigiert (Pardee 1939; Kossmann 1964; Harvey 1973; Ferrer 1979) und 1994 von der American Heart Association überarbeitet (Dolgin et al. 1994). In Deutschland ist u.a. die Übersetzung in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie von 2005 üblich (Hoppe et al. 2005). Überarbeitete Leitlinien der Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz werden in regelmäßigen Abständen jeweils von ESC und ACCF/AHA herausgegeben (Yancy et al. 2016; Ponikowski et al. 2016; Yancy et al. 2013).

Die NYHA-Klassifikation wird bei Herzinsuffizienz eingesetzt und stellt eine funktionelle Einteilung der Leistungsfähigkeit des Patienten in vier Stadien dar. Zur Beurteilung der Schwere werden folgende Symptome herangezogen: Dyspnoe, Nykturie, Rhythmusstörungen, allgemeine Schwäche. Stadium 1 beinhaltet Patienten ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Stadium 2 entspricht einer leichten Einschränkung bei normaler körperlicher Aktivität. Stadium 3 bedeutet eine starke Einschränkung von bereits normaler körperlicher Aktivität und im Stadium 4 bestehen bereits Symptome in Ruhe oder bei geringster Aktivität (Hoppe et al. 2005).

2.4.2 CCS-Klassifikation

Die CCS-Klassifikation ist eine klinische Einteilung der Angina pectoris, die 1976 von Campeau entwickelt und von der Canadian Cardiovascular Society (CCS) herausgegeben wurde (Campeau 1976).

Anhand der Anamnese wurden die Patienten fünf Gruppen zugeordnet. Bei Grad I kommt es zu keinen Angina pectoris - Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität wie Treppensteigen, sondern erst bei starker oder schneller körperlicher Belastung während der Belastungs- oder anschließenden Erholungsphase. Grad II beinhaltet leichte Einschränkungen bei normaler körperlicher Anstrengung wie schnellem Treppensteigen oder bergaufwärts gehen. Bei Grad III sind die Patienten deutlich eingeschränkt durch Angina pectoris – Symptomatik bei normaler körperlicher Aktivität. Patienten mit Grad IV haben starke Beschwerden schon bei kleinsten körperlichen Aktivitäten. Eine Ruhesymptomatik ist möglich (Canadian Cardiovascular Society 1976). Als Grad 0 wurden alle Patienten ohne Angina pectoris- Beschwerden zur besseren statistischen Auswertbarkeit eingeteilt.

2.5 Intraoperative Daten

Die intraoperativen Daten wurden anhand des Operationsberichtes des Operateurs und des Anästhesieberichtes erfasst. Vor und nach der Operation wurde vom zuständigen Anästhesisten jeweils eine Transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt.

Folgende Daten wurden erhoben: Art der Operation, Art der Kardioplegie, kumulative extrakorporale Zirkulationszeit (EKZ), kumulative AKZ, intraoperativ verabreichte Erythrozytenkonzentrate (EK), intraoperativ verabreichtes Fresh Frozen Plasma (FFP), intraoperativ verabreichte Thrombozytenkonzentrate (TK), Notwendigkeit einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bei myokardialem Pumpversagen.

Bei Klappenersatz wurden zusätzlich die Anzahl und Größe der ersetzten Klappen erhoben.

Bei Revaskularisation wurden Anzahl und Art der Grafts (linke A. mammaria interna (LIMA), rechte A. mammaria interna (RIMA), A. radialis, V. saphena) erhoben.

2.5.1 Durchführung und Auswertung der Transösophagealen Echokardiographie

Im Operationssaal wurde vor und nach dem Eingriff an einem Teil der Patienten jeweils ein TEE durchgeführt. Hierfür wurde direkt nach der trachealen Intubation die TEE-Sonde bis auf die Höhe des linken Ventrikels in den Ösophagus eingeführt. Bei 60 Patienten wurden prä- und postoperativ Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels

nach dem 16-Segment-Modell nach der Empfehlung der American Society of Echocardiography (ASE) erhoben und bewertet (siehe Abb. 2) (Lang et al. 2015). Diese wurden in einem Protokoll festgehalten. Für jedes Segment wurde eine Punktzahl vergeben. Ein Segment ist hypokinetisch bei verminderter Myokardverdickung und akinetisch bei fehlender oder vernachlässigbarer Wandverdickung. Als Dyskinesie wurde eine systolische Wandverdünnung oder –dehnung gewertet (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Wandbewegungsstörungen und vergebene Punktzahl nach ASE (Lang et al. 2015)

Wandbewegung	Punktzahl
Normale Aktivität	1
Hypokinesie	2
Akinesie	3
Dyskinesie	4

Die erreichbare Summe lag zwischen 16 und 64 Punkten. Zur Verlaufsbeurteilung wurde die prä- und postoperative Summe der Segmente durch Bildung der Differenz verglichen. Auf Grund der Schallbedingungen wurde bei 25 weiteren Patienten ein abgewandeltes 16-Segment-Modell bestehend aus den Segmenten 1 bis 12 angewandt, bei einem weiteren Patienten aus den Segmenten 1 bis 14.

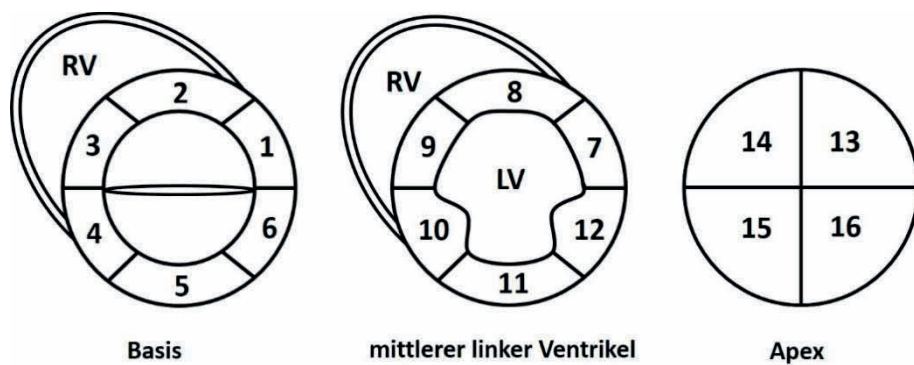


Abb. 2: 16-Segment-Modell des linken Ventrikels nach ASE, kurze Achse

Weiterhin wurde an einem Teil der Patienten mittels TEE jeweils prä- und postoperativ das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV), der linksventrikuläre endsystolische Druck (LVESP), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) modifiziert nach Simpson, die intraventrikuläre Septumdicke (IVS), die Hinterwanddicke (PWT) und der innere linksventrikuläre diastolische Durchmesser (LVIDd) bestimmt.

Eine IVS > 12 mm oder eine PWT > 12 mm wurden als linksventrikuläre Hypertrophie festgelegt (Lang et al. 2006).

2.6 Postoperative Daten

Postoperativ befanden sich die Patienten auf der kardiochirurgischen Intensivstation. Ein 12-Kanal-EKG wurde nach 24 h und nach 48 h erstellt. TnI, CK und CK-MB wurden jeweils nach 2 h, 6 h, 12 h, 24 h, 36 h und 48 h nach Eröffnung der Aortenklamme bestimmt. Aufgenommen wurde der jeweils maximale Laktat- und Glukosewert und der jeweils niedrigste Hämoglobin- und Hämatokritwert anhand von Blutgasanalysen.

Weiterhin wurden erfasst: Dauer der invasiven Beatmung, Menge des Blutverlustes über die Drainagen, Komplikationen wie Pneumonie, Sepsis, Kammerflimmern, neu aufgetretenes Vorhofflimmern (VHF), Reanimation, postoperatives Delir, neu aufgetretener Schlaganfall, notwendige Reoperation, neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit, Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Transfusionsbedürftigkeit, LCOS und Tod des Patienten während des Krankenhausaufenthalts. Registriert wurde zusätzlich die Menge und Dauer des Bedarfs an Adrenalin, Noradrenalin und Milrinon.

2.7 Definition ausgewählter Variablen

Zur Diagnose einer Sepsis müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien in Tabelle 5 im Zusammenhang mit einer Infektion vorliegen (Bone et al. 1992).

Tabelle 5: Kriterien zur Sepsisdiagnostik nach Konsensus-Konferenz von 1992

Sepsis
Hypo- (< 36 °C) oder Hyperthermie (> 38 °C)
Tachykardie (> 90/min)
Tachypnoe (> 20/min) und/oder arterieller pCO ₂ < 4,3kPa (33 mmHg) und/oder maschinelle Beatmung
Leukozytose > 12.000/μl oder Leukopenie < 4.000/μl und/oder Linksverschiebung > 10 % im Differential-Blutbild

Die Stückzahl der zu transfundierenden Blutprodukte wird intraoperativ und über den gesamten Klinikaufenthalt erfasst. 1 EK enthält ein Volumen von 500 ml, 1 TK enthält ein Volumen von ca. 200-350 ml und 1 FFP enthält ein Volumen von ca. 250 ml.

Die Beatmungszeit wird gemessen von dem Zeitpunkt der erfolgreichen Intubation bis zur erfolgreichen Extubation. Wenn eine erneute Intubation notwendig ist, wird diese Zeit auch erfasst und addiert.

Das Volumen des Blutverlustes über alle Drainagen wird erfasst vom Zeitpunkt des Einbringens der Drainagen bis zum Entfernen der Drainagen.

Weitere Komplikationen wurden nach den in Tabelle 6 aufgeführten Kriterien erhoben.

Tabelle 6: Definition intra- und postoperativer Komplikationen

Tod	Intra- oder postoperativ während des stationären Aufenthaltes jeglicher Ursache
Schlaganfall	Neu aufgetretenes neurologisches Defizit postoperativ, länger als 24 h anhaltend, von Neurologen bestätigt
Nierenversagen	Postoperatives notwendiges Nierenersatzverfahren wie Dialyse oder kontinuierliche Hämofiltration
Pneumonie	postoperativ erhöhte Entzündungsparameter wie CRP und passende Veränderungen im Röntgen-Thorax-Bild
Reoperation	Erneute kardiale Operation während des Klinikaufenthaltes auf Grund einer Blutung oder Tamponade, Bypass-Problemen, Klappen-Problemen, sternalen Wundproblemen oder anderen kardialen Problemen
Vorhofflimmern	Nachweis im 12-Kanal-EKG, postoperativ neu aufgetreten
Kammerflimmern	Nachweis im 12-Kanal-EKG
Reanimation	Patient wird postoperativ reanimationspflichtig während des Klinikaufenthaltes
Postoperatives Delir	postoperativer Zustand mit Desorientiertheit, Halluzinationen, Gedächtnis-, Denk- oder Schlafstörungen
ECMO	Postoperativer Einsatz der ECMO
IABP	Intra- und/oder postoperativer Einsatz der IABP
Erhöhter Bedarf an Katecholaminen oder Milrinon	Bedarf von Adrenalin, Noradrenalin oder Milrinon > 24 h
Verlängerte Intubationspflichtigkeit	Intubation > 24 h

2.8 Gruppengliederung mittels EKG

Das Patientenkollektiv wurde anhand des EKG in 2 Gruppen eingeteilt. Jeder Patient erhielt präoperativ und postoperativ nach 24 h und 48 h ein 12-Kanal-EKG. Bei der Auswertung wurde erhoben: Q-Zacken, terminal negative T-Wellen, ein Verlust der R-Zacken, LSB. Die Auswertung basierte auf der Minnesota Code Klassifikation (Prineas et al. 2010). Eine Veränderung der T-Wellen war definiert als mindestens eine Verschlechterung um eine Stufe der Minnesota Klassifikation. Q-Zacken und T-Wellen wurden bei gleichzeitigem Auftreten eines LSB nicht gewertet.

Als signifikante EKG-Veränderung als Zeichen eines PMI gilt eine neu aufgetretene Q-Zacke (Minnesota-Code 1-1-1 bis 1-2-7) oder ein postoperativ neu aufgetretener LSB (Minnesota-Code 7-1-1) (Prineas et al. 2010).

Die Gruppe 1 umfasst alle Patienten ohne signifikante pathologische EKG-Veränderungen postoperativ. Dies sind insgesamt 161 Patienten.

Die Gruppe 2 enthält alle Patienten, bei denen postoperativ im EKG ein neu aufgetretener Linksschenkelblock oder eine neu aufgetretene pathologische Q-Zacke registriert wurde. Die Gruppe 2 enthält 10 Patienten.

2.9 Labordiagnostik

2.9.1 Bestimmung von kardialen Troponin I

Bei allen Patienten wurden zur cTnI-Bestimmung 7,5 ml venöses Blut in ein Serum-Röhrchen entnommen und mittels des ADVIA Centaur TNI-Ultra-Test von Siemens bestimmt. Es handelt sich um einen Sandwich-Immunassay, der mit Chemilumineszenz arbeitet. Das Troponin-Serumergebnis wurde in ng/ml angegeben. Der Testbereich reicht von 0,006 ng/ml bis 50 ng/ml. Patientenproben mit einem cTnI-Wert > 50 ng/ml mussten verdünnt und erneut getestet werden. Der Hersteller bestimmte in einer Studie zum Referenzbereich bei gesunden Probanden nach eigenen Angaben eine 99. Perzentile von 0,04 ng/ml unter Verwendung des ADVIA Centaur TNI-Ultra-Test (Zentrallabor Uniklinikum Gießen 2012; Siemens Healthcare Diagnostics 2011).

2.9.2 Bestimmung von Kreatinkinase und Kreatinkinase-MB

Die CK- und CK-MB-Bestimmung erfolgte aus 7,5 ml Patientenserum, welches innerhalb von 4 h zum Zentrallabor transportiert wurde. Die Messung wurde mittels des ADVIA 1800 Analysesystem der Firma Siemens durchgeführt. Das Messverfahren ist adaptiert an die Referenzmethode der internationalen Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (IFCC) und basiert auf dem modifizierten Verfahren nach Szasz (Szasz et al. 1976). Photometrisch wird die NADPH-Bildung bestimmt, die proportional zur CK-Aktivität ist (Schumann et al. 2002). Die CK wird in U/l angegeben. Der Messbereich liegt zwischen 0 und 1300 U/l, durch Verdünnung kann dieser auf bis zu 7800 U/l erweitert werden (Zentrallabor Uniklinikum Gießen 2013a).

Zur Bestimmung der CK-MB wurde ebenfalls das optimierte IFCC-Referenzverfahren zur CK-Bestimmung angewendet mit vollständiger Inhibierung aller CK-M-Isoenzym-Aktivität durch polyklonale AK. Den Hauptanteil der CK bildet die CK-MM. Die CK-M-AK hemmen die gesamte CK-MM sowie die CK-M-Untereinheit der CK-MB. Somit wird nur die CK-B-Aktivität gemessen, dies entspricht der Hälfte der CK-MB-Aktivität, die CK-B-Aktivität muss somit verdoppelt werden um die CK-MB-Aktivität zu erhalten. Der Messbereich liegt zwischen 2 und 2000 U/l, darüber muss die Probe verdünnt werden

(Zentrallabor Uniklinikum Gießen 2013b). Die Referenzwerte sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Referenzwerte CK /CK-MB (Zentrallabor Uniklinikum Gießen 2013b)

Referenzbereich	Männer	Frauen
Kreatinkinase (U/l)	12-174	12-140
Kreatinkinase-MB (U/l)	< 12	

2.9.3 Bestimmung von Kreatinin

Die Nierenfunktion wurde anhand des Kreatinin-Wertes im Serum bei der Routine-Laborordiagnostik prä- und postoperativ eingestuft. Ein Kreatinin-Wert < 2 mg/dl galt als unauffällig, ein Kreatininwert ≥ 2 mg/dl als eingeschränkte Nierenfunktion.

2.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 mit der Unterstützung der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Es erfolgte die deskriptive Darstellung der erfassten Parameter mit Berechnung von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung, wenn eine Normalverteilung vorlag, und der Darstellung von Median mit erstem und drittem Quartil [Q1; Q3] bei nicht normalverteilten Daten.

Der Vergleich von kategorialen Variablen zwischen zwei Gruppen erfolgte mit dem exakten Test nach Fisher auf Grund eines geringen Erwartungswertes < 5. Mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurde getestet, ob sich die zentralen Tendenzen zwischen den beiden Gruppen unterscheiden. Zusammenhänge zwischen metrischen Variablen wie den cTnI-Werten und Beatmungszeit wurden mittels bivariater Rangkorrelation nach Spearman analysiert.

Auf Grund der Größe des Kollektivs und der geringen Inzidenz des PMI in unserer Studie erfolgte eine Bestimmung der 95. Perzentile an Stelle der 99. Perzentile. Für alle statistischen Tests wurde ein $p < 0,05$ als signifikanter Unterschied gewertet.

Es erfolgte eine ROC-Analyse der maximalen cTnI- und der maximalen CK-MB-Werte über den Parameter PMI mit Bestimmung der AUC (area under the curve). Mittels Youden-Index wurde jeweils ein Cut-off-Wert mit einer möglichst hohen Spezifität und Sensitivität berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Inzidenz des perioperativen Myokardinfarkts

Die Grundlage der Diagnose PMI war das postoperative Auftreten eines neuen Linksschenkelblocks oder neuer pathologischer Q-Zacken im EKG. Von 171 Patienten zeigten 10 Patienten postoperative EKG-Veränderungen, die auf einen PMI hinweisen. Der PMI hat in diesem Studienkollektiv eine Inzidenz von 5,8 % (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anteil des perioperativen Myokardinfarkts am Gesamtkollektiv

	Häufigkeit	Prozent
PMI nein	161	94,2 %
PMI ja	10	5,8 %
Gesamt	171	100 %

PMI – perioperativer Myokardinfarkt

3.1.2 Präoperative Patientencharakteristika und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tabelle 9: Verteilung von Alter und BMI, gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt Median [Q ₁ ;Q ₃]	kein PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	<i>p</i>
Alter (Jahre)	71,0 [63; 75]	71 [63; 75]	70,5 [66; 74]	0,911
BMI (kg/m ²)	28,1 [25,5; 31,8]	28,1 [25,5; 31,8]	29,2 [26,1; 33,6]	0,556

BMI – Body Mass Index

Angaben als Median mit 1. und 3. Quartil

Der mittlere BMI der Patientengruppe ohne PMI beträgt $29,1 \pm 5,1$ kg/m² und liegt nach WHO-Definition im übergewichtigen, aber noch nicht adipösen Bereich (WHO 2000). Der mittlere BMI der Patienten mit PMI (Median= 29,2 kg/m²) liegt über dem der Gruppe ohne PMI (Median= 28,1 kg/m²), es handelt sich allerdings nicht um einen signifikanten Unterschied nach Mann-Whitney-U-Test ($p=0,556$).

Das mittlere Alter des Gesamtkollektivs beträgt $69,0 \pm 9,2$ Jahre. Das Alter der beiden Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,911$) (siehe Tabelle 9).

Tabelle 10: Präoperative Charakteristika und kardiovaskuläre Risikofaktoren gesamt und nach Gruppe mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Frauen	52	30,4	47	90,4	5	9,6	0,174
Männer	119	95,8	114	70,8	5	4,2	
Arterielle Hypertonie	164	95,9	155	94,5	9	5,5	0,349
ehemalige + aktuelle Raucher	81	49,1	76	93,8	5	6,2	1,0
aktuelle Raucher	33	19,3	30	90,9	3	9,1	0,408
Extrakardiale Artheriopathie	69	40,4	64	92,8	5	7,2	0,527
Diabetes	60	35,7	55	91,7	5	8,3	0,332
Präoperativer MI	60	35,5	58	96,7	2	3,3	0,497

MI - Myokardinfarkt

In Tabelle 10 ist die Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren aufgelistet. Von 171 Patienten konnten von 168 Angaben zum Diabetesstatus erfasst werden, bei 3 Patienten konnten keine Angaben erhoben werden. Von 168 Patienten hatten 60 die Diagnose Diabetes mellitus Typ II, dies entspricht einem Anteil von 35,7 % der Gesamtpopulation. 6,5 % wurden lediglich diätisch behandelt, 17,9 % erhielten eine orale Therapie und 11,3 % eine Insulintherapie. Aus der Gruppe der Patienten mit PMI hatten 5 Patienten die Diagnose Diabetes, 5 Patienten hatten keinen Diabetes. Von 108 Patienten mit präoperativ nicht bekanntem Diabetes erlitten 4,6 % einen PMI (n= 5). Von 60 Diabetes-Patienten insgesamt erlitten 8,3 % einen PMI (n= 5). Nach exaktem Test nach Fisher besteht kein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,332$). Aus der Gruppe der Patienten, deren Diabetes mit oralen Antidiabetika behandelt wurde, erlitten 10 % einen PMI (n= 3), in der Gruppe mit Insulintherapie waren es 5,3 % (n= 1) und aus der Gruppe mit diätischer Therapie 9,1 % (n= 1).

Eine extrakardiale Artheriopathie wurde angenommen bei einer bekannten Karotisstenose > 50 % oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Von 171 Patienten hatten 69 eine extrakardiale Artheriopathie, das sind 40,4 % der Gesamtpopulation. Von diesen 69 Patienten hatten 5 einen PMI, dies sind 7,2 %. Von der Gruppe ohne extrakardiale Artheriopathie von 102 Patienten erlitten 5 einen PMI, dies ist ein Anteil von 4,9 %. Von den PMI-Patienten litten 50 % unter einer extrakardialen

Arteriopathie, von den Patienten ohne PMI waren es 39,8 %. Es besteht laut exaktem Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied ($p=0,373$).

Bei 171 Patienten konnten von 163 Daten zum Nikotinabusus erhoben werden. Von 163 Patienten gaben 79 an aktuell oder in der Vergangenheit Raucher gewesen zu sein (48,5 %), 32 führten dies weiterhin fort. Unter den PMI-Patienten rauchten 25 % ($n=2$) weiterhin, unter den Patienten ohne PMI rauchten aktuell 19,4 % ($n=30$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,408$).

Eine aHT wurde diagnostiziert bei einem Blutdruck über 140/90 mmHG oder einem normwertigen Blutdruck unter der Therapie mit Antihypertonika. Im Gesamtkollektiv hatten 164 von 171 Patienten eine aHT (95,9 %). Von 10 PMI-Patienten hatte 1 Patient keine aHT (10 %). Von 161 Patienten ohne PMI hatten 6 Patienten (3,6 %) keine aHT. Nach exaktem Test nach Fisher zeigt sich kein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,349$).

Von 169 Patienten konnte die Anzahl präoperativer MI erhoben werden. 64,5 % hatten noch nie einen MI ($n=109$). Von dieser Gruppe erlitten 7,3 % einen PMI ($n=8$). 32,5 % ($n=55$) hatten präoperativ bereits einen MI. 3,6 % dieser Gruppe ($n=2$) hatten einen PMI. 3,0 % hatten bereits 2 oder mehr MI in der Vergangenheit ($n=5$). Von diesen erlitten keiner einen PMI. Im Vergleich der Gruppe ohne präoperativen MI mit der Gruppe mit ≥ 1 präoperativem MI zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach exaktem Test nach Fisher ($p=0,497$).

Tabelle 11: NYHA- und CCS-Klassifikation gesamt und nach Gruppe mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI	
	n	%	n	%	n	%
NYHA 1	21	12,4	19	90,5	2	9,5
NYHA 2	81	47,6	77	95,1	4	4,9
NYHA 3	62	36,5	59	95,2	3	4,8
NYHA 4	4	2,4	3	75	1	25
CCS 0	6	3,5	5	83,3	1	16,7
CCS 1	43	25,3	41	95,3	2	4,7
CCS 2	64	37,6	61	95,3	3	4,7
CCS 3	49	28,8	46	93,9	3	6,1
CCS 4	8	4,7	7	87,5	1	12,5

NYHA –Klassifikation: Klassifikation nach der New York Heart Association

CCS-Klassifikation: Klassifikation nach der Canadian Cardiovascular Society

Anhand der NYHA-Klassifikation wird der Grad der Linksherzinsuffizienz des Patienten eingeschätzt. Von 171 Patienten konnten bei 170 das NYHA-Stadium erfasst werden. Die meisten Patienten wiesen das Stadium 2 auf, dies waren 47,6 % des Gesamtkollektivs (n= 81, siehe Abb. 3). Auch nach Aufteilung der Patienten zeigte sich dies. Unter den 160 Patienten ohne PMI wiesen 48,1 % das Stadium 2 auf, im Stadium 4 waren 1,9 %. Von den 10 Patienten mit PMI waren 40 % im Stadium 2, im Stadium 4 allerdings bereits 10 %.

Das NYHA-Stadium 4 wiesen 4 Patienten auf, von diesen hatte 1 Patient einen PMI (25 %). In allen anderen NYHA-Stadien war der Anteil geringer. 81 Patienten waren im NYHA-Stadium 2, von diesen erlitten 4 einen PMI (4,9 %).

Das Kollektiv kann in 2 Gruppen aufgeteilt werden und jeweils eine Gruppe mit Patienten im Stadium 0-2 und eine Gruppe im Stadium 3-4 gebildet werden. Die Gruppe im Stadium 0-2 umfasst 104 Patienten, von diesen hatten 6 einen PMI (5,8 %). Die Gruppe im Stadium 3-4 umfasst 66 Patienten, von diesen hatten 4 einen PMI (6,1 %). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach exaktem Test nach Fisher ($p= 1,0$) (siehe Tabelle 11).

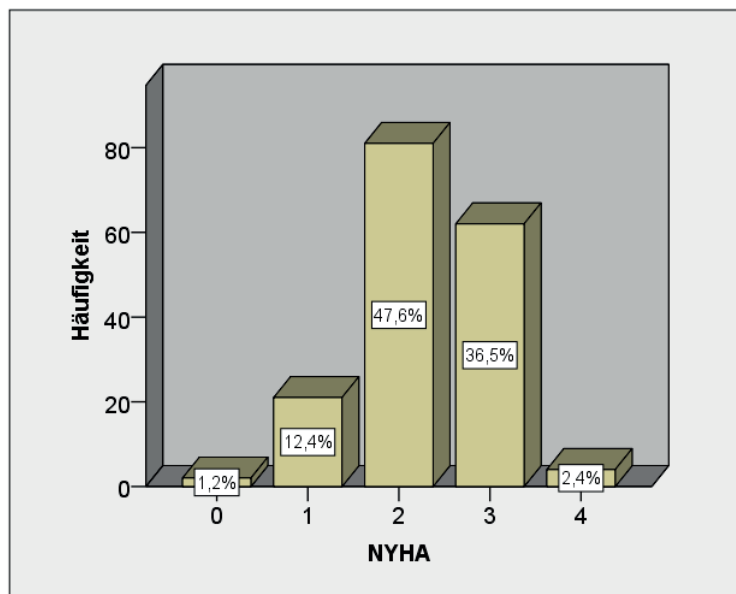


Abb. 3: NYHA-Stadium, Gesamtkollektiv

Anhand der CCS-Klassifikation wird die Schwere der Angina pectoris – Beschwerden eingeschätzt.

Von 170 Patienten konnte die CCS-Klassifikation erfasst werden. Der CCS-Schweregrad 2 war am häufigsten vertreten mit insgesamt 64 Patienten (37,6 %, siehe Abb. 4).

Von den 10 PMI-Patienten hatte jeweils 1 Patient Grad 0 und Grad 4 (10 %). Von den Patienten ohne PMI wiesen lediglich 3,1 % Schweregrad 0 und 4,4 % Schweregrad 4 auf.

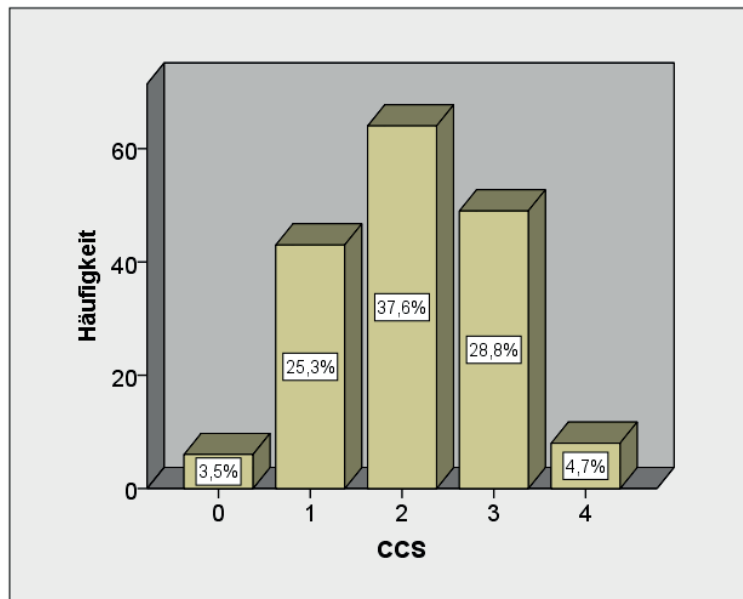


Abb. 4: CCS-Klassifikation, Gesamtkollektiv

CCS-Grad 1 wiesen 20 % der PMI-Gruppe und 25,6 % der Gruppe ohne PMI auf. CCS-Grad 2 wiesen in der PMI-Gruppe 30 % und in der Gruppe ohne PMI 38,1 % auf. 30 % der PMI-Gruppe und 28,8 % der Gruppe ohne PMI wiesen einen CCS-Grad 3 auf.

Im CCS-Grad 0 erlitt 1 Patient von 6 einen PMI (16,7 %). Im CCS-Grad 4 erlitt 1 Patient von 8 einen PMI (12,5 %). Im CCS-Grad 1 und 2 waren es jeweils 4,7 % und im CCS 3 erlitten 3 von 49 Patienten einen PMI (6,1 %).

57 Patienten wiesen einen CCS-Grad ≥ 3 auf, von diesen hatten 7 % einen PMI (n= 4).

Unter den 113 Patienten mit CCS-Grad ≤ 2 wurde bei 5,3 % ein PMI diagnostiziert (n= 6).

Nach exaktem Test nach Fisher zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p= 0,734).

3.1.3 Schweregrad der Koronaren Herzkrankheit

Tabelle 12: Koronarstatus und präoperativer Herzrhythmus gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		p
	n	%	n	%	n	%	
Betroffene Koronargefäße ≥ 2	126	73,7	122	68,2	4	31,8	0,022
Hauptstammstenose	37	21,6	37	100	0	0	0,121
kein Sinusrhythmus	24	14,0	24	100	0	0	0,361

Bei jedem Patienten wurde präoperativ mittels Koronarangiographie der Status und die Anzahl der betroffenen Koronargefäße und somit der Schweregrad der Koronaren Herzkrankung (KHK) bestimmt. Bei einem vorliegenden stenosierte Koronargefäß handelt es sich um eine 1-Gefäß-KHK, bei 2 betroffenen Gefäßen um eine 2-Gefäß-KHK und bei 3 betroffenen Gefäßen um eine 3-Gefäß-KHK. Von 171 Patienten des Gesamtkollektivs wiesen 101 insgesamt 3 betroffene Koronargefäße auf (59,1 %). 34 Patienten hatten kein stenosierte Koronargefäß (19,9 %), 11 Patienten hatten ein betroffenes Koronargefäß (6,4 %) und 25 hatten 2 betroffene Koronargefäße (14,6 %) (siehe Abb. 5).

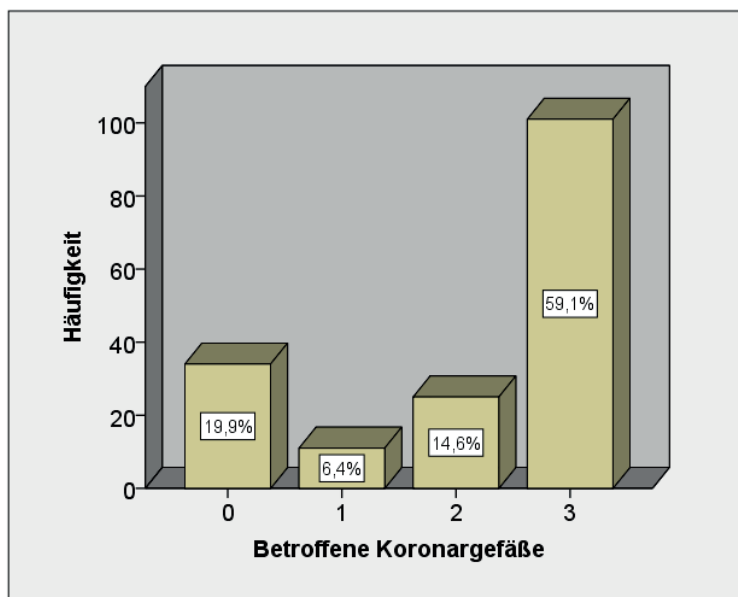


Abb. 5: Anzahl der betroffenen Koronargefäße im Gesamtkollektiv

45 Patienten hatten ≤ 1 stenosierte Koronargefäß, von diesen wurde bei 6 ein PMI diagnostiziert (13,3 %). 126 Patienten hatten ≥ 2 betroffene Koronargefäße, von diesen wurde bei 4 ein PMI diagnostiziert (3,2 %). Nach exaktem Test nach Fisher besteht eine signifikante Abhängigkeit (exakter Test nach Fisher, $p=0,022$).

Von 10 PMI-Patienten wies 1 Patient eine 1-Gefäß-KHK auf (10 %), 4 eine 3-Gefäß-KHK (40 %) und 5 hatten keine stenosierte Koronargefäße (50 %). Von den 161 Patienten ohne PMI wiesen 10 eine 1-Gefäß-KHK (6,2 %), 25 eine 2-Gefäß-KHK (15,5 %), 97 eine 3-Gefäß-KHK (60,2 %) und 29 hatten kein signifikant stenosierte Gefäß (18 %). Im Gesamtkollektiv wiesen 21,6 % der Patienten eine Hauptstammstenose aus. In der PMI-Gruppe wies kein Patient eine Hauptstammstenose auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach exaktem Test nach Fisher ($p=0,121$).

86,0 % zeigten präoperativ einen Sinusrhythmus (n= 147). 6,8 % dieser Gruppe hatten einen PMI (n= 10). 12,3 % zeigten präoperativ VHF (n= 21). 1,2 % hatten bereits präoperativ einen kompletten Block und/ oder einen Schrittmacher (n= 2). 0,6 % zeigten einen anderen, vorher nicht genannten Rhythmus (n= 1). In der Gruppe der Patienten, die keinen Sinusrhythmus präoperativ hatten, trat kein PMI auf (siehe Tabelle 12).

3.1.4 Extrakardiale Vorerkrankungen

Tabelle 13: Extrakardiale Vorerkrankungen gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		p
	n	%	n	%	n	%	
chronische Niereninsuffizienz	24	14,0	23	14,3	1	10	1,0
Stroke/ TIA	24	14,0	23	14,3	1	10	1,0
Lungenerkrankung	33	19,4	32	20,0	1	10	0,689

TIA- Transitorisch ischämische Attacke

23 Patienten des Gesamtkollektivs zeigten ein auffälliges Kreatinin präoperativ (13,5 %), unter diesen erlitt 1 Patient einen PMI. 1 Patient war bereits präoperativ dialysepflichtig. 10 % der PMI-Patienten (n= 1) hatte präoperativ ein Kreatinin ≥ 2 mg/dl.

Es wurde erhoben, ob die Patienten bereits in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall erlitten haben, ob es sich lediglich um eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) handelte oder um einen Schlaganfall mit oder ohne bleibende Residuen.

146 Patienten hatten keine neurologische Vorgeschichte (85,9 %), 24 Patienten (14,1 %) hatten bereits eine TIA oder einen Schlaganfall erlitten. 3,5 % eine TIA (n= 6), 7,1 % (n= 12) einen Schlaganfall ohne Residuen und 3,5 % (n= 6) einen Schlaganfall mit bleibenden Schäden. Von den 6 Schlaganfall-Patienten mit Residuen erlitten 16,7 % einen PMI (n= 1). Von den Patienten ohne neurologische Vorerkrankung erlitten 6,2 % einen PMI (n= 9).

Im Gesamtkollektiv konnten von 170 Patienten Daten zu einer möglichen pulmonalen Vorerkrankung erhoben werden, von einem Patienten konnten keine Daten erhoben werden. 137 Patienten wiesen keine Lungenerkrankung auf (80,6 %), 27 Patienten hatten eine COPD (15,9 %), 2 Patienten hatten Asthma (1,2 %) und 4 Patienten eine pulmonale Hypertonie (2,4 %). Von den 27 COPD-Patienten hatte ein Patient einen PMI (3,7 %). Alle weiteren 9 PMI-Patienten zeigten keine pulmonale Vorerkrankung (siehe Tabelle 13).

3.1.5 Weitere präoperative Parameter

Tabelle 14: Vorangegangene Interventionen gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Perkutane Koronarintervention	35	20,5	35	100	0	0	0,124
Kardiale/ vaskuläre/ thorakale Voroperationen	12	7,0	11	91,7	1	8,3	0,527

20,5 % des Gesamtkollektivs hatten präoperativ schon einmal eine PCI erhalten (n= 35). In dieser Gruppe trat kein PMI auf. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach exaktem Test nach Fisher ($p= 0,124$).

7,0 % des Gesamtkollektivs wurde bereits kardial, vaskulär oder thorakal voroperiert (n= 12). 1,2 % hatten bereits eine Herzklappenoperation (n= 2), 1,2 % wurde bereits an der Aorta descendens oder abdominalis operiert (n= 2), 1,8 % hatten bereits eine Karotis-Endarteriektomie (n= 3) und 2,9 % eine andere peripher-vaskuläre Operation (n= 5). Unter den voroperierten Patienten erlitten 8,3 % einen PMI (n= 1). Von den nicht-voroperierten Patienten erlitten 5,7 % einen PMI (n= 9) (siehe Tabelle 14).

3.1.6 Art der Operation

Von allen Patienten wurde die Art der Operation erfasst. Von 171 Patienten erhielten 36 Patienten eine Herzklappenoperation ohne CABG (21,1 %). 102 Patienten hatten eine CABG ohne Herzklappenoperation (59,6 %). 27 Patienten erhielten einen kombinierten Eingriff aus CABG und Herzklappenoperation (15,8 %). 6 Patienten erhielten einen isolierten Ascendensersatz. Unter den Klappeneingriffen waren 4,8 % kombinierte Eingriffe an zwei Herzklappen gleichzeitig (n= 3).

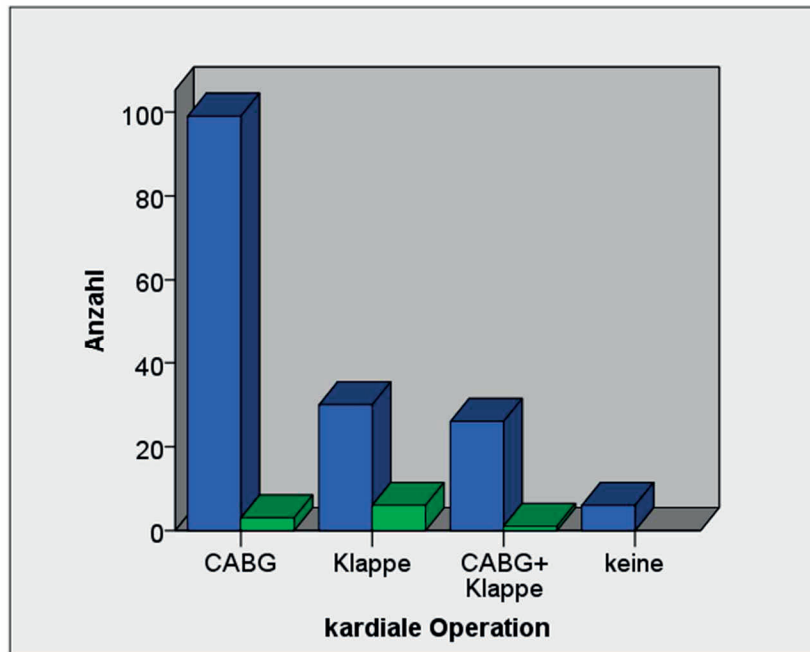


Abb. 6: Art der kardialen Operation nach Gruppen mit (grün) und ohne (blau) perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Von 171 Patienten erhielten 15 eine Aortenoperation, davon 10 an der Aorta ascendens (5,8 %). 2 Patienten erhielten zusätzlich eine Karotis-Endarteriektomie (1,2 %). Bei 14 Patienten wurde zusätzlich eine Maze-Operation durchgeführt (8,2 %).

Tabelle 15: Operationsart gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		p
	n	%	n	%	n	%	
isolierte CABG	102	59,7	99	97,1	3	2,9	0,039
isolierter Herzklappenersatz	36	21,1	30	83,3	6	16,7	0,007
Kombination CABG + Klappe	27	15,8	26	96,3	1	3,7	1,0

CABG - coronar artery bypass grafting

In der Gruppe der PMI-Patienten erhielten 6 eine Klappenoperation ohne CABG, 3 eine CABG ohne Klappeneingriff und 1 Patient einen kombinierten Eingriff aus Klappeneingriff mit CABG. 1 Patient wurde zusätzlich an der Aorta ascendens operiert. 70 % der PMI-Patienten hatten somit vorhergehend einen Herzklappeneingriff (siehe Abb. 6).

Von 63 Patienten, die sich einem Klappeneingriff isoliert oder in Kombination mit CABG unterzogen, hatten 7 Patienten einen PMI (11,1 %). Unter den 102 Patienten, die sich

einer isolierten CABG ohne Klappenersatz unterzogen, gab es einen PMI-Anteil von 2,9 % (n= 3). Nach exaktem Test nach Fisher zeigt sich ein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fischer, $p=0,039$).

Bei Betrachtung der isolierten Klappeneingriffe ohne CABG findet sich ein PMI-Anteil von 16,7 % (n= 6). Im Vergleich dazu traten bei insgesamt 129 (auch kombinierten) CABG-Eingriffen 4 PMI auf (3,1 %). Nach exaktem Test nach Fisher zeigt sich ein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,007$) (siehe Tabelle 15).

Von 102 isolierten CABG Eingriffen hatten 2,9 % (n= 3) einen PMI. Nach 36 isolierten Klappenoperationen zeigten 16,7 % (n= 6) einen PMI. Nach exaktem Test nach Fisher zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Inzidenz des PMI nach isolierter Klappenoperation und isolierter CABG (exakter Test nach Fisher, $p=0,010$).

3.1.7 Extrakorporale Zirkulationszeit, Aortenklemmzeit und Beatmungsdauer

Tabelle 16: Extrakorporale Zirkulationszeit, Aortenklemmzeit und Beatmungsdauer gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt Median [Q ₁ ;Q ₃]	kein PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	<i>p</i>
EKZ (min)	98 [74; 117]	98 [74; 114]	130 [66; 196]	0,196
AKZ (min)	65 [48; 82]	64,5 [48; 81]	83 [44; 113]	0,192
Beatmungsdauer (h)	15,8 [12,4; 19,8]	15,7 [12,3; 19,2]	21,9 [15,4; 144]	0,014

*EKZ – Extrakorporale Zirkulationszeit; AKZ – Aortenklemmzeit
Angaben als Median mit 1. und 3.Quartil*

Die EKZ des Gesamtkollektivs betrug im Durchschnitt 102 ± 44 min. Die EKZ der Gruppe ohne PMI war kürzer (Median= 98 min) als die EKZ der PMI-Gruppe (Median= 130 min). Nach Mann-Whitney-U-Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der zentralen Tendenz der beiden Gruppen ($p=0,196$) (siehe Abb. 7).

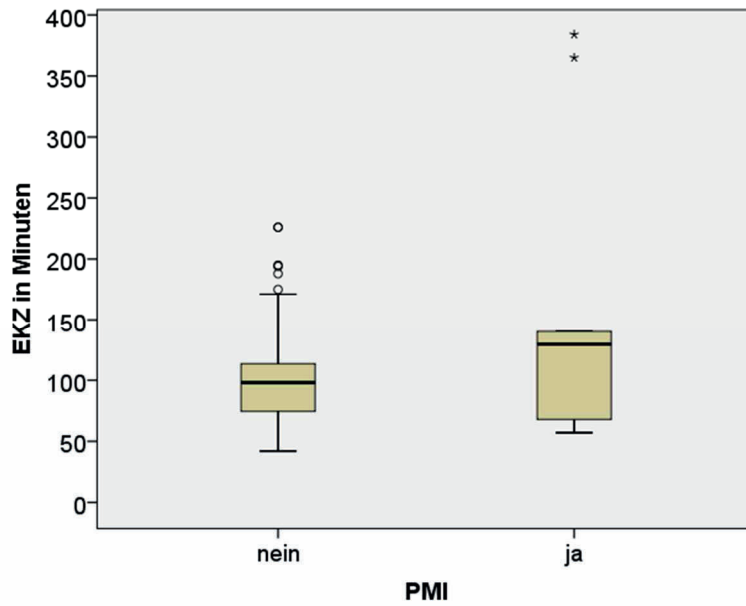


Abb. 7: Boxplots der extrakorporalen Zirkulationszeit (EKZ) nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI) (○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

Die mittlere AKZ beträgt im Gesamtkollektiv 68 ± 27 min. Die PMI-Gruppe wies eine längere AKZ auf (Median= 83 min) als die Gruppe ohne PMI (Median= 64,5 min). Nach Mann-Whitney-U-Test unterscheidet sich die zentrale Tendenz nicht signifikant in beiden Gruppen ($p= 0,192$) (siehe Abb. 8).

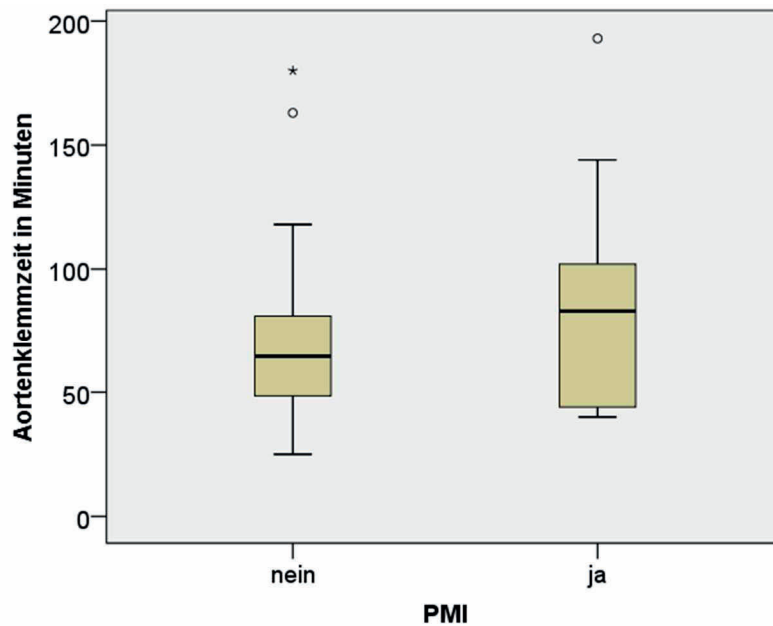


Abb. 8: Boxplots der Aortenklammzeit nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI) (— Median, ○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

Die mittlere Beatmungsdauer des Gesamtkollektivs betrug $30,94 \pm 80,77$ h.

Nach Mann-Whitney-U-Test war die Beatmungsdauer in der PMI-Gruppe signifikant länger (Median= 21,93 h) als in der Gruppe ohne PMI (Median= 15,73 h; Mann-Whitney-U-Test: $z = 2,465$, $p = 0,014$) (siehe Abb. 9).

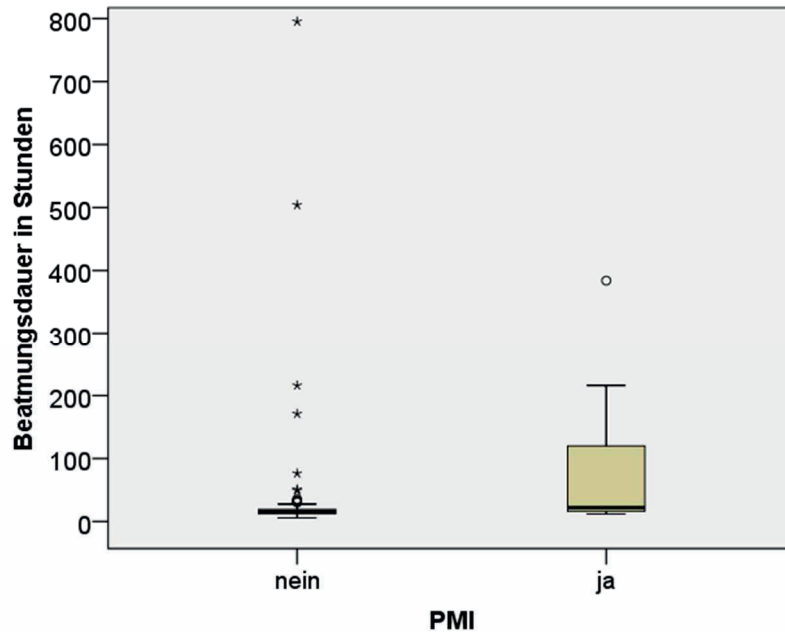


Abb. 9: Boxplots der Beatmungsdauer nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI) (○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

3.1.8 Katecholamin- und Milrinonbedarf

Tabelle 17: Dauer des Katecholamin- und Milrinonbedarfs gesamt und nach Gruppen

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		<i>p</i>
	n	%	n	%	n	%	
Adrenalinbedarf > 24 h	12	7,0	11	91,7	1	8,3	0,527
Noradrenalinbedarf > 24 h	56	32,8	51	91,1	5	8,9	0,299
Milrinonbedarf > 24 h	8	4,7	87,5	4,4	1	12,5	0,389
≥ 1 Inotropikum > 24 h	62	36,3	56	90,3	6	9,7	0,172

7,0 % des Gesamtkollektivs erhielten über 24 Stunden Adrenalin (n= 12). Von den Patienten ohne PMI benötigten 6,4 % Adrenalin (n= 11). Von den PMI-Patienten benötigten 10 % über 24 h Stunden Adrenalin. 5,7 % der Patienten ohne erhöhten Adrenalin-Bedarf

erlitten einen PMI (n= 9). 8,3 % der Patienten mit erhöhtem Adrenalinbedarf erlitten einen PMI (n= 1). Nach exaktem Test nach Fisher liegt kein signifikanter Unterschied vor (p= 0,527).

Genauso zeigte sich bei der Betrachtung der absoluten Länge des Adrenalinbedarfs kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, p= 0,199).

32,8 % des Gesamtkollektivs wiesen einen erhöhten Noradrenalinbedarf über 24 Stunden auf (n= 56). 31,7 % der Patienten ohne PMI wiesen einen erhöhten Noradrenalinbedarf auf (n= 51). In der PMI-Gruppe hatten 50 % einen erhöhten Noradrenalinbedarf (n= 5). In der Gruppe, die über 24 Stunden Noradrenalin benötigte, hatten 8,9 % einen PMI (n= 5). In der Gruppe ohne erhöhten Noradrenalinbedarf hatten 4,3 % einen PMI (n= 5). Es zeigt sich nach exaktem Test nach Fisher kein signifikanter Unterschied (p= 0,299).

Bei Betrachtung der absoluten Länge des Noradrenalinbedarfs zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p= 0,051).

4,7 % des Gesamtkollektivs benötigten über 24 Stunden Milrinon (n= 8). 4,4 % in der Gruppe ohne PMI hatten einen erhöhten Milrinonbedarf (n= 7). 10 % in der PMI-Gruppe hatten einen erhöhten Milrinonbedarf (n= 1). In der Gruppe, die über 24 Stunden Milrinon erhielt, trat in 12,5 % ein PMI auf (n= 1). In der Gruppe ohne erhöhten Milrinonbedarf trat in 5,5 % ein PMI auf (n= 9). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach exaktem Test nach Fisher (p= 0,389) (siehe Tabelle 18).

Bei Betrachtung der absoluten Dauer des Milrinonbedarfs zeigte sich hingegen, dass in der PMI-Gruppe signifikant länger ein Milrinon-Bedarf bestand (Median= 0,5 min) als in der Gruppe ohne PMI (Median= 0 min; Mann-Whitney-U-Test: z= 3,008, p= 0,003) (siehe Tabelle 19).

Tabelle 18: absolute Dauer des Katecholamin- und Milrinonbedarfs gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt Median [Q ₁ ;Q ₃]	kein PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	p
Adrenalinbedarf (min)	0	0	0 [0; 137,3]	0,199
Noradrenalinbedarf (min)	1056 [465; 1792]	1043 [395,8; 1739,3]	1566 [44; 113]	0,051
Milrinonbedarf (min)	0	0	0,5 [0; 532,5]	0,003

Angaben als Median mit 1. und 3. Quartil

3.1.9 Transfusionsbedarf

Tabelle 19: Transfusionsbedarf gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativer Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt Median [Q ₁ ;Q ₃]	kein PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	p
EK intraoperativ	0 [0; 2]	0 [0; 2]	1,5 [0; 5,3]	0,079
TK intraoperativ	0	0	0 [0; 1]	0,261
FFP intraoperativ	0	0	0 [0; 1,3]	0,002
EK insgesamt	1 [1; 2]	1 [0; 2]	2 [0; 33,3]	0,165
TK insgesamt	0	0	0 [0; 8,3]	0,178
FFP insgesamt	0	0	1 [0; 21,5]	0,008

EK- Erythrozytenkonzentrat, FFP- Fresh Frozen Plasma, TK- Thrombozytenkonzentrat, Angabe jeweils als Anzahl der verabreichten Einheiten als Median mit 1. und 3. Quartil

Tabelle 19 zeigt den Transfusionsbedarf des Gesamtkollektivs und nach Gruppeneinteilung. Im Gesamtkollektiv wurden intraoperativ $1,0 \pm 1,7$ EK verabreicht. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe ohne PMI (Median= 0) und der PMI-Gruppe (Median= 1,5) nach Mann-Whitney-U-Test ($p= 0,079$).

Im Gesamtkollektiv wurden intraoperativ $0,3 \pm 0,6$ TK verabreicht. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe ohne PMI (Median= 0) und der PMI-Gruppe (Median= 0) nach Mann-Whitney-U-Test ($p= 0,261$).

Im Gesamtkollektiv wurden intraoperativ $0,2 \pm 0,8$ FFP verabreicht. Nach Mann-Whitney-U-Test hat die PMI-Gruppe signifikant mehr FFP intraoperativ erhalten (Median= 0) als die Gruppe ohne PMI (Median= 0; Mann-Whitney-U-Test: $z= 3,062$, $p= 0,002$) (siehe Abb. 10).

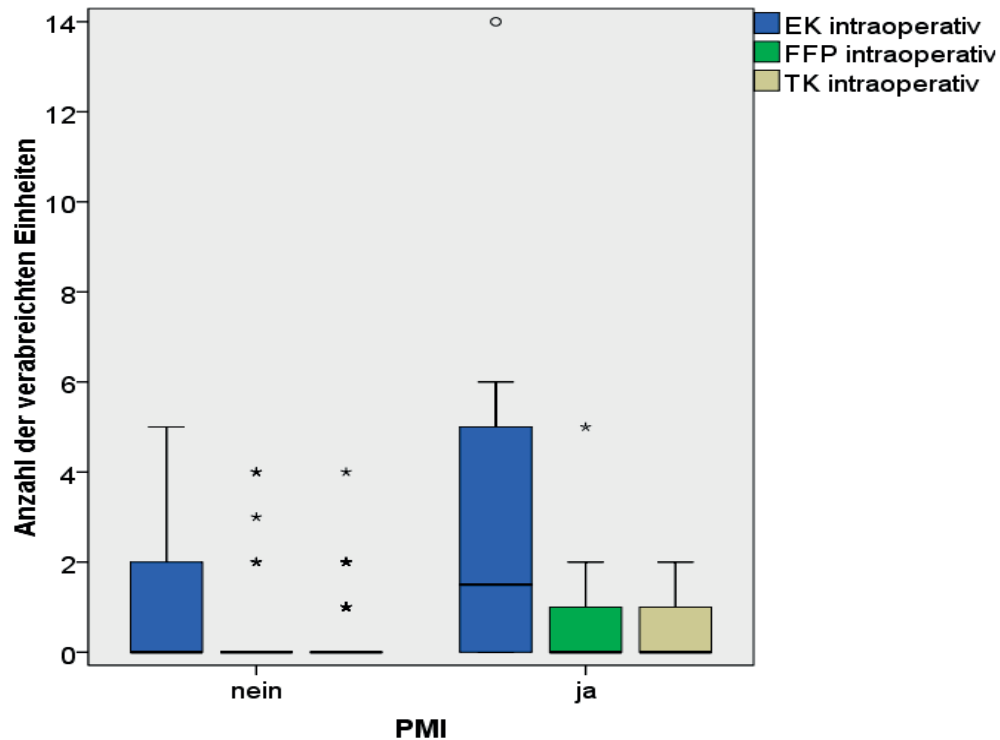


Abb. 10: Boxplots der verabreichten Transfusionen intraoperativ nach Gruppen mit und ohne perioperativer Myokardinfarkt (PMI) (○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)
 EK- Erythrozytenkonzentrat, FFP-Fresh Frozen Plasma, TK-Thrombozytenkonzentrat

Im Gesamtkollektiv erhielten die Patienten im Durchschnitt insgesamt $2,3 \pm 5,8$ EK über den gesamten stationären Aufenthalt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe ohne PMI (Median= 1) und der PMI-Gruppe (Median= 2; Mann-Whitney-U-Test: $p= 0,165$).

Im Gesamtkollektiv erhielten die Patienten im Durchschnitt insgesamt $0,6 \pm 2,3$ TK über den gesamten stationären Aufenthalt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied des TK-Bedarfs zwischen der Gruppe ohne PMI (Median= 0) und der PMI-Gruppe (Median= 0) nach Mann-Whitney-U-Test ($p= 0,178$).

Im Gesamtkollektiv erhielten die Patienten im Durchschnitt insgesamt $1,4 \pm 5,0$ FFP über den gesamten stationären Aufenthalt. Die PMI-Gruppe erhielt signifikant mehr FFP über den gesamten stationären Aufenthalt (Median= 1) als die Gruppe ohne PMI (Median= 0; Mann-Whitney-U-Test: $z= 2,656$, $p= 0,008$) (siehe Abb. 11).

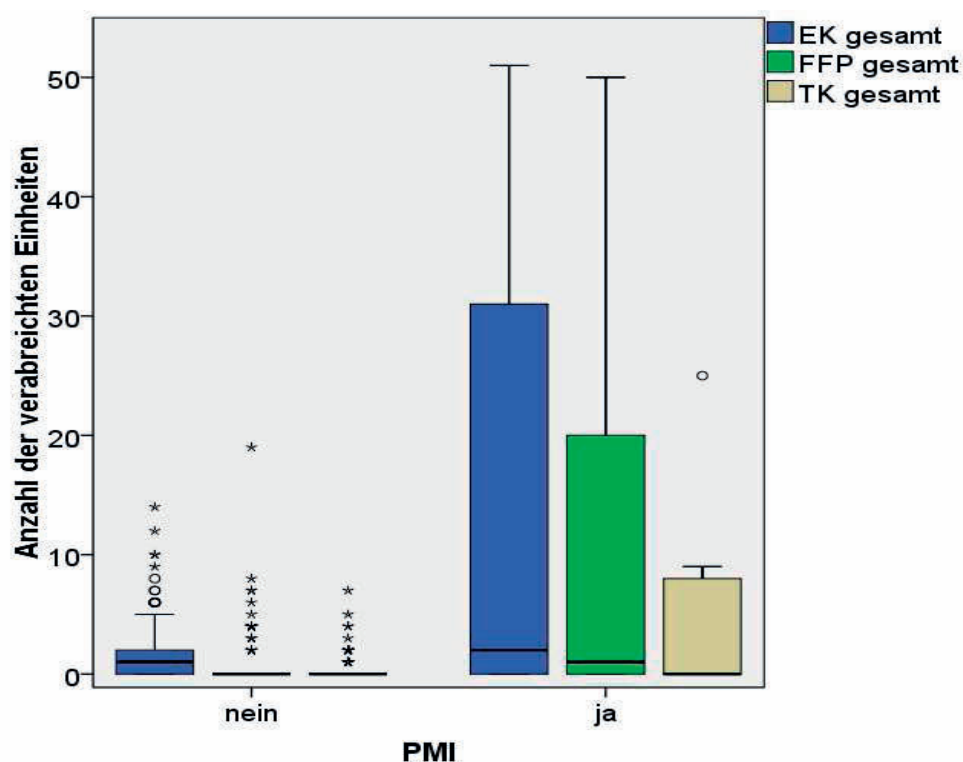


Abb. 11: Boxplots der Transfusionen über den gesamten stationären Aufenthalt nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

(○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

EK- Erythrozytenkonzentrat, FFP-Fresh Frozen Plasma, TK-Thrombozytenkonzentrat

3.1.10 Komplikationen

Tabelle 20: Komplikationen gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativer Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt		kein PMI		PMI		p
	n	%	n	%	n	%	
Tod	10	5,9	7	70	3	30	0,014
Sepsis	4	2,3	2	50	2	50	0,017
Pneumonie	20	11,7	18	90	2	10	0,330
Vorhofflimmern	47	27,5	44	93,6	3	6,4	1,0
LCOS	3	1,8	2	66,7	1	33,3	0,166
postoperative Niereninsuffizienz	7	4,1	4	57,1	3	42,9	0,005
ECMO	3	1,8	0	0	3	100	<0,001

ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung; LCOS - Low-cardiac-output-Syndrom

5,9 % (n= 10) des Gesamtkollektivs verstarben intra- oder postoperativ. 30 % (n= 3) der PMI-Gruppe und 4,3 % (n= 7) der Gruppe ohne PMI verstarben während des stationären

Aufenthaltes. Nach exaktem Test nach Fisher besteht eine signifikante Abhängigkeit (exakter Test nach Fisher, $p=0,014$) (siehe Abb. 12).

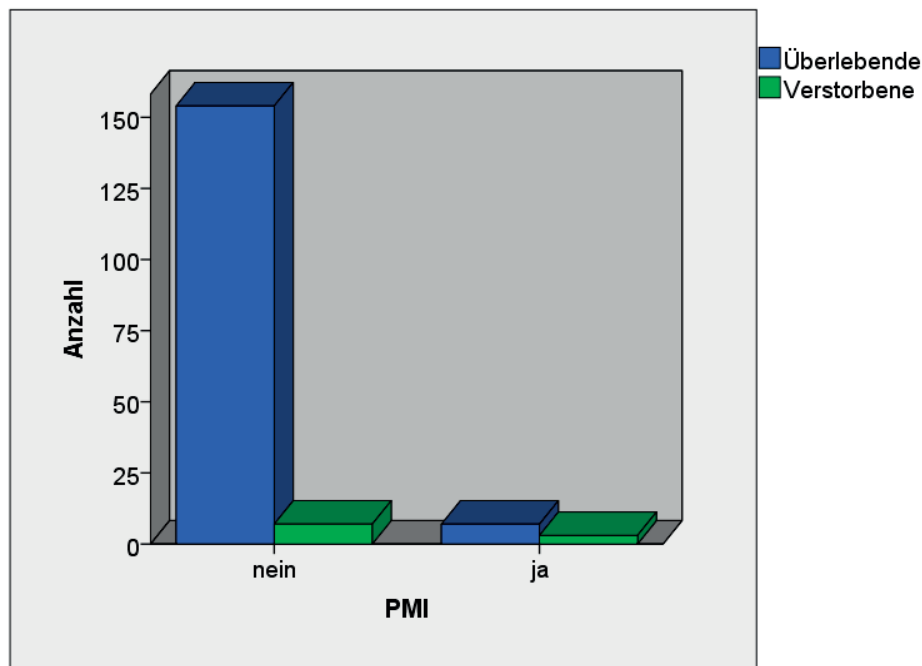


Abb. 12: Krankenhaus-Mortalität der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

2,3 % des Gesamtkollektivs entwickelten postoperativ eine Sepsis ($n=4$). In der Gruppe ohne Sepsis erlitten 4,8 % einen PMI ($n=8$). In der Sepsis-Gruppe erlitten 50 % einen PMI ($n=2$). Nach exaktem Test nach Fisher zeigt sich ein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,017$).

11,7 % des Gesamtkollektivs entwickelten postoperativ eine Pneumonie ($n=20$). In der Gruppe ohne Pneumonie erlitten 5,3 % einen PMI ($n=8$). In der Pneumonie-Gruppe erlitten 10 % einen PMI ($n=2$). Nach exaktem Test nach Fisher zeigte sich kein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,330$).

Bei 27,5 % des Gesamtkollektivs wurde postoperativ neues Vorhofflimmern (VHF) diagnostiziert. In der Gruppe ohne neu diagnostiziertes VHF hatten 5,6 % einen PMI ($n=7$). In der VHF-Gruppe hatten 6,4 % einen PMI ($n=3$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach exaktem Test nach Fisher.

1,8 % des Gesamtkollektivs entwickelten postoperativ ein LCOS ($n=3$). 5,4 % der Patienten ohne LCOS entwickelten einen PMI ($n=9$). 10 % der PMI-Patienten entwickelten ein LCOS ($n=1$). Nach exaktem Test nach Fisher besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,166$).

1,8 % des Gesamtkollektivs benötigten postoperativ die ECMO (n= 3). Unter den Patienten, die keine ECMO benötigten, entwickelten 4,2 % einen PMI (n= 7). 30 % der PMI Patienten benötigten postoperativ eine ECMO (n= 3), unter den Patienten ohne PMI benötigte keiner postoperativ eine ECMO. Nach exaktem Test nach Fisher besteht ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$).

4,1 % des Gesamtkollektivs entwickelten postoperativ eine Niereninsuffizienz (n= 7). Unter den PMI-Patienten (n= 3) entwickelten 30 % eine postoperative Niereninsuffizienz. Im Kollektiv ohne PMI entwickelten 2,5 % (n= 4) eine postoperative Niereninsuffizienz. Nach exaktem Test nach Fisher besteht ein signifikanter Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p = 0,005$) (siehe Tabelle 20).

3.1.11 Kardiales Troponin I

Alle Patienten zeigten postoperativ nach 2 h (Median= 4,07 ng/ml) ein signifikant höheres cTnI als präoperativ (Median= 0,02 ng/ml, asymptotischer Wilcoxon-Vorzeichenrangtest, $z = 10,553$, $p < 0,001$; $n = 149$).

Die vom Hersteller angegebene 99. Perzentile für eine gesunde Referenzpopulation beträgt 0,04 ng/ml. Alle Patienten weisen postoperativ ein maximales cTnI über dem 10fachen dieser 99. Perzentile (0,4 ng/ml) auf.

Das Minimum in der Gruppe der PMI-Patienten liegt bei 3,18 ng/ml, dies entspricht dem 80fachen der 99. Perzentile.

Das maximale cTnI des Gesamtkollektivs beträgt im Mittel $23,39 \pm 106,71$ ng/ml.

In der PMI-Gruppe wurde ein höheres maximales cTnI gemessen (Median= 9,77 ng/ml) als in der Gruppe ohne PMI (Median= 6,66 ng/ml). Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen stellte sich allerdings als nicht signifikant heraus (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,089$) (siehe Abb. 13 und Tabelle 21).

Tabelle 21: maximale cTnI-Werte der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt

cTnI max (ng/ml)	Mittelwert	Median [Q1;Q3]	Minimum	Maximum	SD
PMI nein	12,04	6,66 [4,3; 14,13]	0,96	80,20	13,82
PMI ja	206,25	9,77 [5,9; 244,25]	3,18	1349,61	415,0

PMI – perioperativer Myokardinfarkt, SD- Standardabweichung, max – maximal

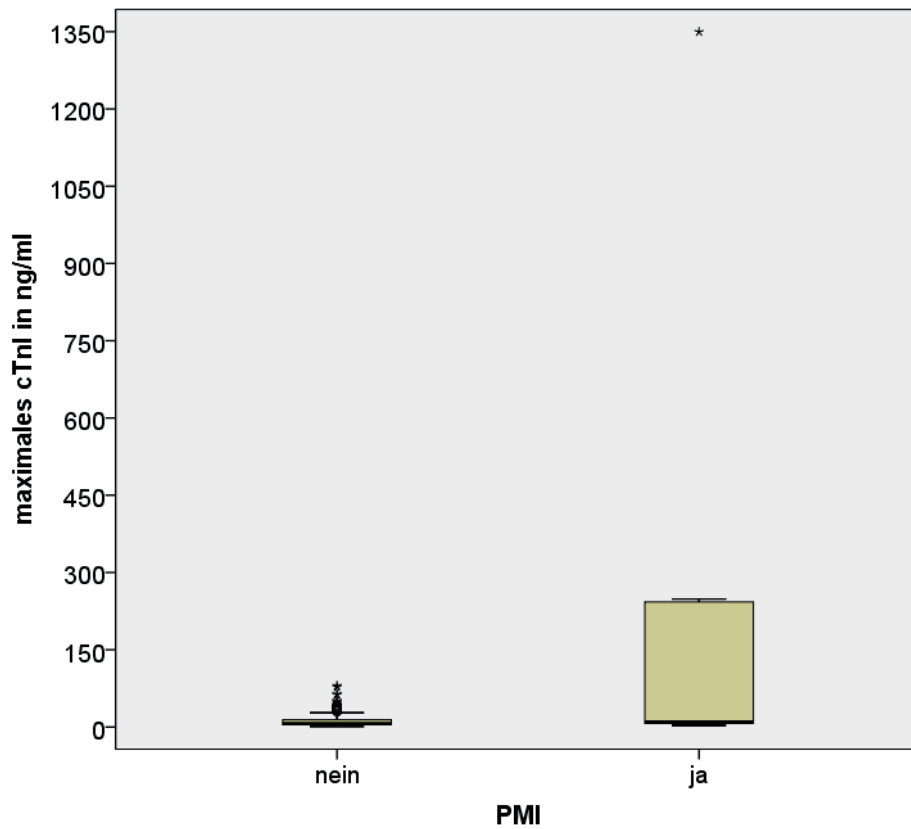


Abb. 13: Boxplots der maximalen cTnI-Werte im Vergleich der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)
(○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

Zur besseren Veranschaulichung wurde in Abb. 14 noch einmal die Verteilung der maximalen cTnI-Werte der Gruppe ohne PMI dargestellt. 50 % der Werte liegen zwischen 4,3 ng/ml und 14,13 ng/ml mit einem Mittelwert von $12,04 \pm 13,82$ ng/ml.

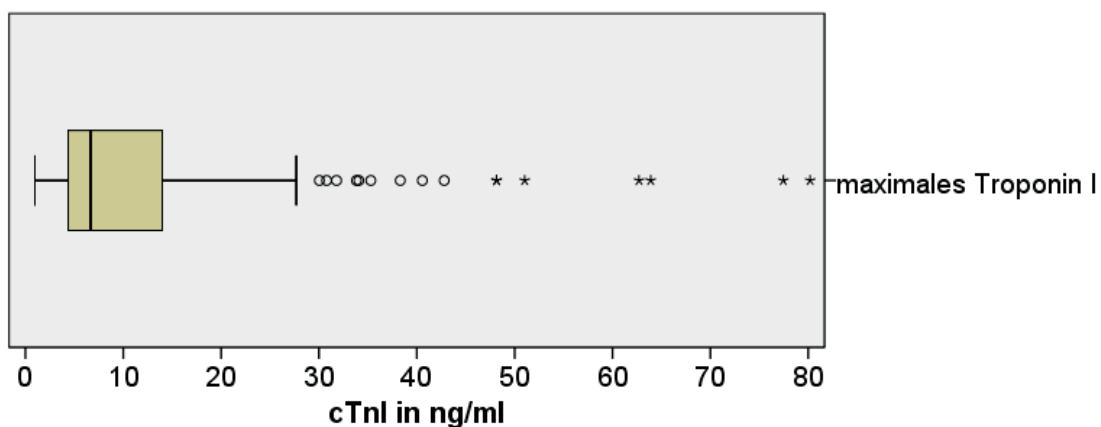


Abb. 14: Boxplot der maximalen cTnI-Werte der Patienten ohne perioperativen Myokardinfarkt
(○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

3.1.12 Kreatinkinase-MB

Die maximale CK-MB des Gesamtkollektivs beträgt im Durchschnitt $58,5 \pm 70,9$ U/l.

Alle Patienten zeigten postoperativ signifikant höhere maximale CK-MB-Werte (Median= 40 U/l) als den Referenzwert von 12 U/l (Wilcoxon-Vorzeichenrangtest, $z= 11,276$, $p < 0,001$).

In der PMI-Gruppe wurde eine höhere maximale CK-MB gemessen (Median= 58 U/l) als in der Gruppe ohne PMI (Median= 40 U/l). Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung der maximalen postoperativen CK-MB (Mann-Whitney-U-Test: $z= 2,907$, $p= 0,004$) (siehe Abb. 15 und Tabelle 22).

Tabelle 22: maximale CK-MB der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

CK-MB max (U/l)	Mittelwert	Median [Q ₁ ;Q ₃]	Minimum	Maximum	SD
PMI nein	50,2	40 [28,5; 56,5]	14	322	38,2
PMI ja	205,2	58 [48; 374]	29	680	225,7

PMI – perioperativer Myokardinfarkt; SD- Standardabweichung, max – maximal

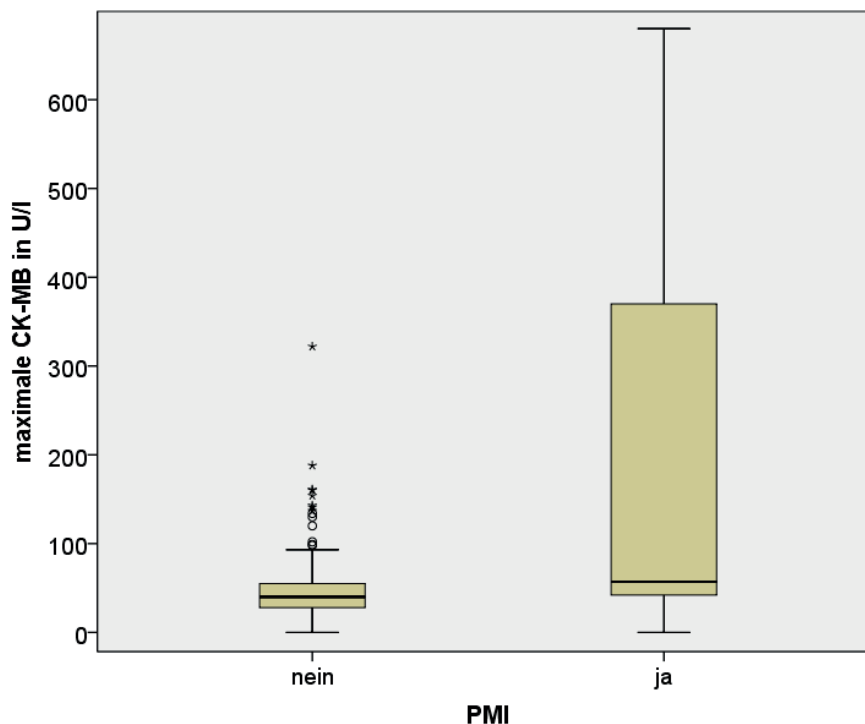


Abb. 15: Boxplots der maximalen CK-MB-Werte der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)
(○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

3.1.13 Kreatinkinase

Die maximale CK des Gesamtkollektivs beträgt im Mittel $878,8 \pm 1403,5$ U/l.

Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich keine signifikant unterschiedliche Verteilung der maximalen postoperativen CK nach Mann-Whitney-U-Test ($p=0,386$) (siehe Abb. 16 und Tabelle 23).

Tabelle 23: maximale CK der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

CK max in U/l	Mittelwert	Median [Q ₁ ;Q ₃]	Minimum	Maximum	SD
PMI nein	741,1	555 [399,8; 873,8]	164	4986	651,2
PMI ja	3083,5	553 [424,5; 4758,5]	302	14117	4874,4

PMI – perioperativer Myokardinfarkt, SD- Standardabweichung, max- maximal

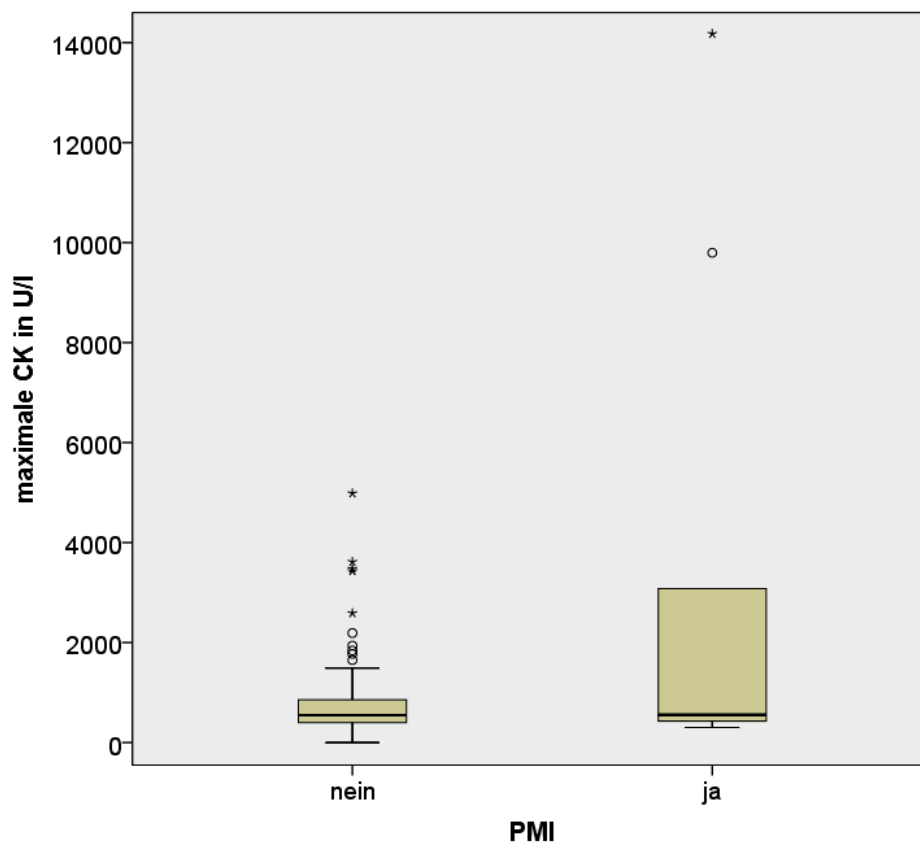


Abb. 16: Boxplots der maximalen CK-Werte der Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)
(○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

3.2 Grenzwerte und Testgüte von Troponin I und Kreatinkinase-MB

3.2.1 Bestimmung der 95. Perzentile von kardialen Troponin I

Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der cTnI-Werte aller Patienten ohne PMI maximal und nach 2 h, 12 h, 24 h und 48 h

cTnI in ng/ml	2 h	12 h	24 h	48 h	maximal
n	142	145	104	55	161
Mittelwert	6,35	8,77	8,13	5,35	12,04
Median	4,04	4,71	3,46	1,80	6,66
Standardabweichung	6,81	11,11	13,31	9,36	13,82
Varianz	46,42	123,34	177,13	87,64	190,93
Minimum	0,10	0,21	0,36	0,17	0,96
Maximum	37,98	77,45	80,20	45,68	80,20
95. Perzentile	21,15	33,998	46,71	34,59	42,58

Die 95. Perzentile der maximalen cTnI-Werte ohne PMI-Patienten beträgt 42,58 ng/ml. Unterhalb dieses Wertes liegen 95 % aller maximalen cTnI-Werte (siehe Tabelle 24). Abb. 17 zeigt die Häufigkeitsverteilung der maximalen cTnI-Werte postoperativ in der Gruppe der Patienten ohne PMI.

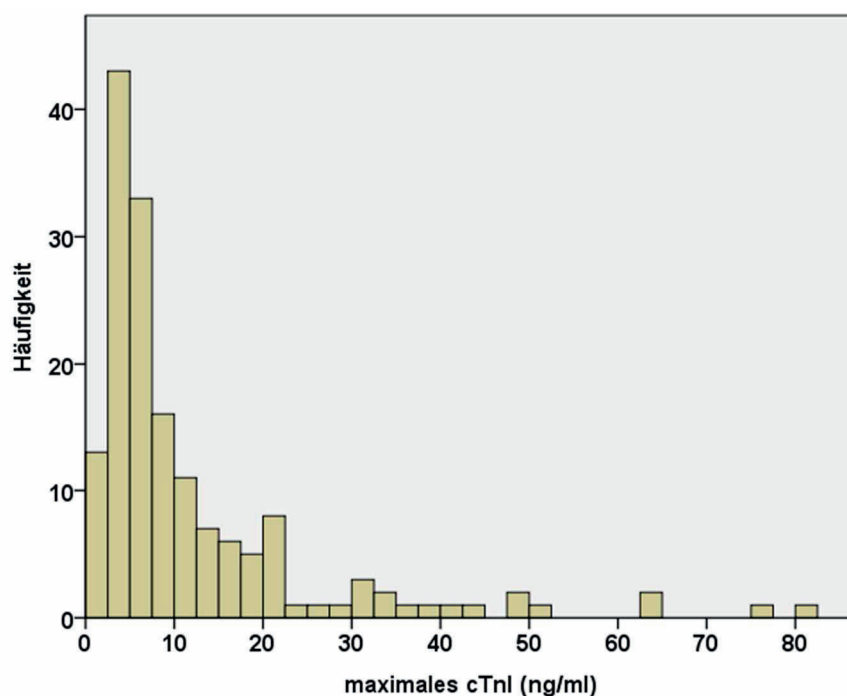


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der maximalen cTnI-Werte der Patienten ohne PMI

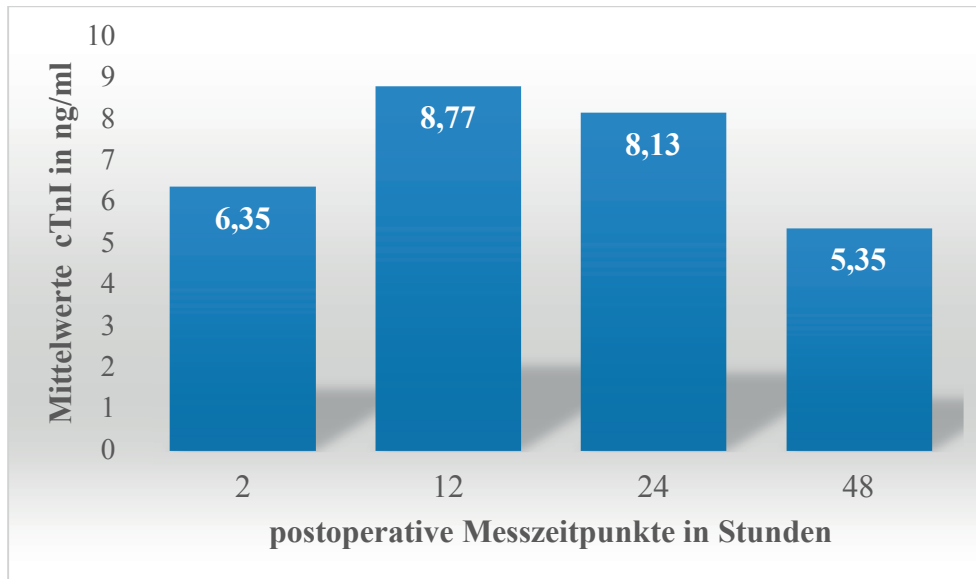


Abb. 18: Mittelwerte von Troponin I nach 2 h, 12 h, 24 h und 48 h postoperativ in der Gruppe ohne perioperativen Myokardinfarkt

Nach 12 h wurden im Durchschnitt die höchsten cTnI-Werte gemessen, danach sanken diese wieder ab (siehe Abb. 18).

3.2.2 Bestimmung der 95. Perzentile von Kreatinkinase-MB

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der CK-MB-Werte aller Patienten ohne PMI maximal und nach 2 h, 12 h, 24 h und 48 h

CK-MB in U/l	2 h	12 h	24 h	48 h	maximal
n	142	145	104	55	160
Mittelwert	44	40	33	22	50
Median	39	30	26	18	40
Standardabweichung	21	37	26	13	38
Varianz	452	1379	680	168	1456
Minimum	14	12	9	8	14
Maximum	154	322	160	66	322
95. Perzentile	87	124	105	54	137

Die 95. Perzentile der maximalen CK-MB-Werte der Patienten ohne PMI beträgt 137 U/l. Unterhalb dieses Wertes liegen 95 % aller maximalen CK-MB-Werte (siehe Tabelle 25). Die CK-MB erreichte bereits im Durchschnitt ihr Maximum nach 2 h und sank danach ab (siehe Abb. 19).

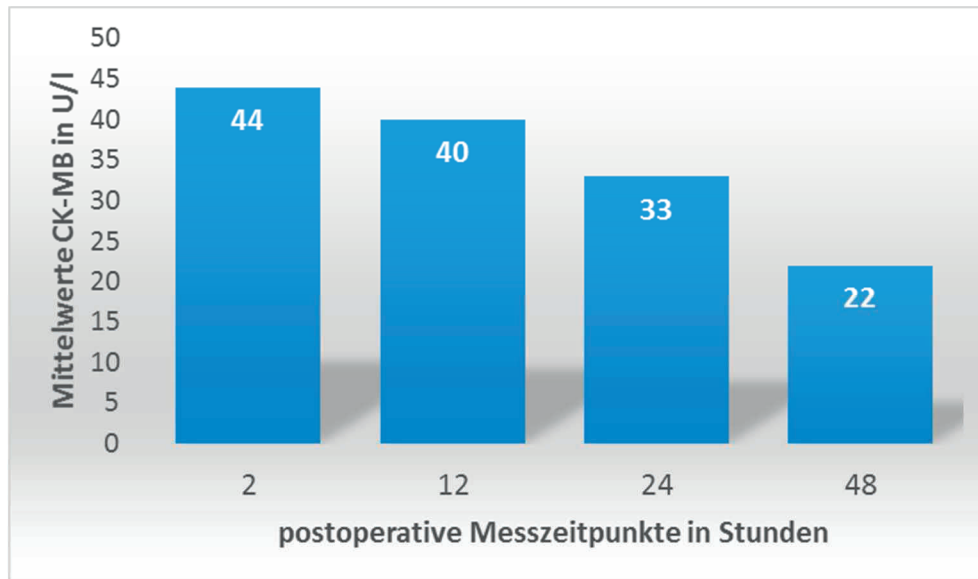


Abb. 19: Mittelwerte der CK-MB nach 2 h, 12 h, 24 h und 48 h postoperativ in der Gruppe ohne perioperativen Myokardinfarkt

3.2.3 ROC-Analyse von Troponin I und Kreatinkinase-MB

Mittels einer Receiver Operating Characteristic-Analyse (ROC-Analyse) wurde die Aussagekraft des maximalen cTnI- und CK-MB-Wertes zur Diagnose eines PMI analysiert. Die AUC (area under the curve, Fläche unter der Kurve) gibt Auskunft über die Diskriminierungsfähigkeit des Test-Verfahrens. Je höher der Wert ist, desto besser ist die Testgüte des Parameters. Bei einem Wert von 0,5 besteht keine Diskriminierungsfähigkeit. Die maximalen CK-MB-Werte konnten von 169 Patienten erhoben werden, davon 9 PMI-Patienten und 160 gesunden Patienten. Bei 2 Patienten fehlten die CK-MB-Werte. In der ROC-Analyse von cTnI und CK-MB wurden zur besseren Vergleichbarkeit die Patienten mit fehlenden CK-MB-Werten ausgeschlossen.

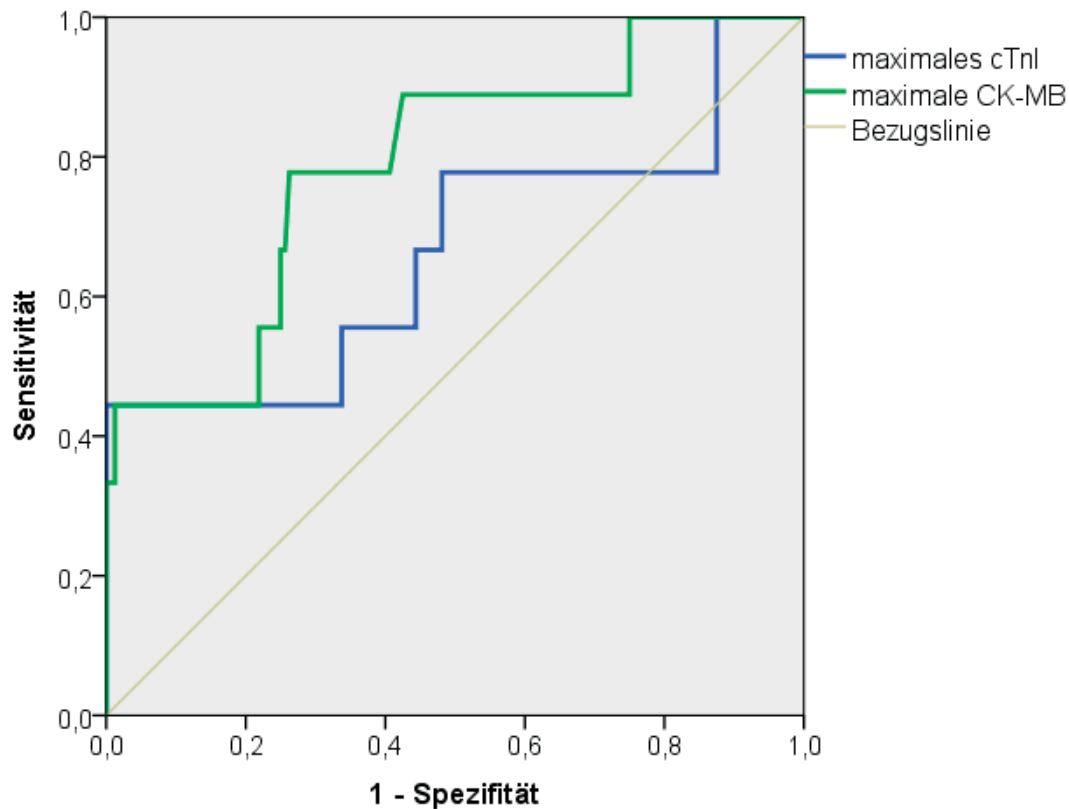


Abb. 20: ROC-Analyse für cTnI und CK-MB für die Diagnose perioperativer Myokardinfarkt

Für TnI wurde eine AUC von 0,665 (95 % Konfidenzintervall: 0,438 – 0,892) ermittelt und für CK-MB wurde eine AUC von 0,788 (95 % Konfidenzintervall: 0,629 – 0,947) ermittelt (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Fläche unter der ROC-Kurve für ROC-Analyse cTnI/ CK-MB

	AUC	Standardfehler	asymptotische Signifikanz	asymptotisches 95 %-Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
cTnI max	0,665	0,116	0,096	0,438	0,892
CK-MB max	0,788	0,081	0,004	0,629	0,947

AUC- Fläche unter der Kurve, max - maximal

Für die ermittelte 95. Perzentile von cTnI von 42,58 ng/ml ergeben sich eine Sensitivität von 44 % (95 % KI: 12 % - 76%) und eine Spezifität von 95 % (95 % KI: 92 % – 98 %). Mittels des Youden-Index wurde ein Cut-off-Wert mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität ermittelt. Bei einem Cut-off-Wert von cTnI= 6,79 ng/ml kann ein PMI mit einer

Sensitivität von 78 % (95 % KI: 51 %- 100 %) und Spezifität von 52 % (95 % KI: 44 %- 60 %) diagnostiziert werden.

Bei einer gewünschten Sensitivität von 100 % ergibt sich ein Cut-off-Wert von 3,14 ng/ml mit einer Spezifität von lediglich 13 %. Bei einer maximalen Spezifität von 100 % ergibt sich ein Wert von 130,86 ng/ml mit einer Sensitivität von 44 % (95 % KI: 12 % - 76 %). Die ermittelte 95. Perzentile für CK-MB von 137 U/l ergibt mittels der ROC-Analyse eine Sensitivität von 44 % (95 % KI: 12 % - 76 %) und eine Spezifität von 95 % (95 % KI: 92% - 98%).

Analog wurde mittels des Youden-Index ein Cut-Off-Wert mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität für CK-MB ermittelt. Bei einem Cut-off-Wert von 53,5 U/l kann ein PMI mit einer Sensitivität von 78 % (95 % KI: 51 % - 100 %) und Spezifität von 74 % (95 % KI: 67 % - 81 %) diagnostiziert werden.

Bei einer gewünschten maximalen Sensitivität von 100 % ergibt sich ein Cut-off-Wert von 28,5 U/l mit einer Spezifität von 25 % (95 % KI: 18 % - 32 %). Bei einer maximalen Spezifität von 100 % ergibt sich ein Cut-off-Wert von 346 U/l mit einer Sensitivität von 33 % (95 % KI: 2 % - 64 %) (siehe Abb. 20).

3.3 Korrelationen mit maximalen Troponin I - Werten

3.3.1 Alter

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(169) = 0,306$, $p < 0,001$).

3.3.2 Extrakardiale Arteriopathie

Nach Mann-Whitney-U-Test weist die Patienten-Gruppe mit einer extrakardialen Arteriopathie höhere maximale cTnI-Werte auf (Median= 7,94 ng/ml) als Patienten ohne extrakardiale Arteriopathie (Median= 5,93 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z = 2,396$, $p = 0,017$).

3.3.3 Präoperative Niereninsuffizienz

Die Gruppe mit präoperativ normwertigem Kreatinin-Wert zeigte ein niedrigeres maximales cTnI postoperativ (Median= 6,66 ng/ml) als die Gruppe, die bereits präoperativ pathologische Kreatinin-Werte aufwies (Median= 8,46 ng/ml). Es handelt sich um keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,522$).

3.3.4 Extrakorporale Zirkulationszeit

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der EKZ und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(168) = 0,345$; $p < 0,001$).

3.3.5 Aortenklemmzeit

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der AKZ und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(168) = 0,296$; $p < 0,001$).

3.3.6 Art der Operation

Ein Kruskal-Wallis-Test bestätigt, dass das maximale cTnI abhängig ist von der Operationsart ($\text{Chi-Quadrat}(2) = 26,471$, $p < 0,001$). Die anschließend durchgeführten Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) zeigten das Folgende. Die Gruppe mit isolierter CABG (Median= 5,51 ng/ml) unterschied sich signifikant von der Gruppe mit kombiniertem Eingriff aus Herzklappenersatz und CABG (Median= 17,98 ng/ml) in den maximalen cTnI-Werten ($z = -4,938$, $p < 0,001$). Weiterhin unterschied sich die Gruppe mit isoliertem Herzklappenersatz (Median= 6,79 ng/ml) signifikant von der Gruppe mit kombiniertem Eingriff aus Herzklappenersatz und CABG (Median= 17,98 ng/ml; $z = 3,407$; $p = 0,004$).

Beim Vergleich der Gruppe mit Herzklappenoperation (Median= 9,03 ng/ml) mit der Gruppe ohne Herzklappenoperation (Median= 5,51 ng/ml) zeigte sich ein signifikant höheres maximales postoperatives cTnI in der Gruppe mit Herzklappenoperation (Mann-Whitney-U-Test: $z = 3,329$, $p = 0,001$).

8,2 % des Gesamtkollektivs ($n = 14$) erhielten eine Maze-Operation. Davon erhielten 8 eine CABG mit MAZE-Operation, 2 eine Klappenoperation mit Maze-Operation und 4 einen kombinierten CABG-Klappen-Eingriff mit zusätzlicher Maze-Prozedur. Nach Mann-Whitney-U-Test weist die Maze-Gruppe (Median= 10,45 ng/ml) ein signifikant höheres maximales cTnI auf als die Gruppe ohne Maze-Eingriff (Median= 6,33 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z = 2,445$, $p = 0,014$).

3.3.7 Laktat und Glukose

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den maximalen Laktatwerten und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(168) = 0,232$; $p = 0,002$). Bei höheren Laktat-Werten wurden auch höhere cTnI-Werte gemessen.

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den maximalen Glukosewerten und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(169) = 0,261$; $p = 0,001$). Bei höheren Glukose-Werten wurden auch höhere cTnI-Werte gemessen.

3.3.8 Hämoglobin und Hämatokrit

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den minimalen Hämoglobin-Werten und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(167) = -0,261$; $p = 0,001$). Bei niedrigeren Hämoglobin-Werten wurden höhere cTnI-Werte gemessen.

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den minimalen Hämatokrit-Werten und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(167) = -0,250$, $p = 0,001$). Bei niedrigeren Hämatokrit-Werten wurden höhere cTnI-Werte gemessen.

3.3.9 Transfusionen

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl an verabreichten EK und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(168) = 0,247$, $p = 0,001$).

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl an verabreichten FFP und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(169) = 0,208$, $p = 0,007$).

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Gesamtanzahl der verabreichten TK und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(169) = 0,380$, $p < 0,001$).

3.3.10 Beatmungsdauer

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Beatmungsdauer und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(163) = 0,180$, $p = 0,021$).

3.3.11 Katecholamin- und Milrinonbedarf

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer des Adrenalinbedarfs und den maximalen postoperativen cTnI-Werten, der sich als signifikant herausstellte ($r(169) = 0,214$, $p = 0,005$).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer des Noradrenalinbedarfs und den maximalen cTnI-Werten ($r(168) = -0,005$, $p = 0,948$).

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer des Milrinonbedarfs und den maximalen cTnI-Werten ($r(169) < 0,001$, $p = 0,996$).

3.3.12 Tod

Während des stationären Aufenthaltes starben 10 Patienten. Patienten, die postoperativ während des stationären Aufenthaltes verstarben, hatten ein höheres maximales cTnI

(Median = 10,53 ng/ml) als überlebende Patienten (Median= 6,76 ng/ml). Dieser Unterschied stellte sich als nicht signifikant dar (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,206$).

Bei Betrachtung der PMI-Gruppe zeigte sich das Folgende. Patienten, die einen PMI erlitten und während des stationären Aufenthaltes verstarben, zeigten ein signifikant höheres maximales cTnI (Median= 248,46 ng/ml) als PMI-Patienten, die nicht verstarben (Median= 7,35 ng/ml; exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=21,0$, $p=0,017$).

Im Vergleich dazu zeigten Patienten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben signifikant höhere maximale CK-MB-Werte (Median= 65 U/l) als Patienten, die lebend das Krankenhaus verließen (Median= 40 U/l) (Mann-Whitney-U-Test: $z=2,509$; $p=0,012$).

3.3.13 Weitere Komplikationen

7,6 % mussten während des stationären Aufenthaltes erneut operiert werden ($n=13$). In der Gruppe der Patienten mit Reoperation zeigte sich ein signifikant höheres cTnI (Median = 15,12 ng/ml) als in der Gruppe ohne Reoperation (Median= 6,69 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z=2,789$, $p=0,005$).

Bei 14,6 % der Patienten trat postoperativ ein Delir auf ($n=25$). In der Delir-Gruppe zeigte sich postoperativ ein signifikant höheres cTnI (Median= 11,15 ng/ml) als in der Gruppe ohne Delir (Median= 6,51 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z=1,981$, $p=0,048$).

4,1 % der Patienten benötigten postoperativ Dialyse oder Hämofiltration ($n=7$). In der postoperativ dialysepflichtigen Gruppe zeigte sich ein signifikant höheres cTnI (Median= 77,45 ng/ml) als in der nicht niereninsuffizienten Gruppe (Median= 6,72 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z=2,031$, $p=0,042$).

2,3 % der Patienten entwickelten postoperativ eine Sepsis ($n=4$). In der Sepsis-Gruppe zeigte sich ein signifikant höheres cTnI (Median= 160,15 ng/ml) als in der Gruppe ohne Sepsis (Median= 6,72 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z=2,984$, $p=0,003$).

1,8 % der Patienten benötigten postoperativ eine ECMO ($n=3$). Die ECMO-Gruppe zeigte postoperativ ein signifikant höheres maximales cTnI (Median= 248,46 ng/ml) als die Gruppe ohne ECMO-Bedarf (Median= 6,74 ng/ml; Mann-Whitney-U-Test: $z=2,965$; $p=0,003$).

3.4 Auswertung der Transösophagealen Echokardiographie

3.4.1 Regionale Wandbewegungsstörungen

Auf Grund fehlender Daten zu den Segmenten 13 bis 16 wurden in die Auswertung lediglich die Wandsegmente 1 bis 12 einbezogen. Jedes Segment konnte den Wert 1 bis 4 annehmen. Somit war eine Gesamtpunktzahl der 12 Segmente zwischen 12 bis 48 möglich. Je höher der Wert ausfällt, desto mehr Bewegungsstörungen liegen vor.

Das Gesamtkollektiv weist präoperativ ($n=86$) eine Gesamtpunktzahl von durchschnittlich $13,9 \pm 2,8$ auf. Im Gesamtkollektiv befanden sich 2 PMI-Patienten. Die Gruppe ohne PMI ($n=84$) weist eine Verteilung von Median [Q1; Q3]= 12 [12; 15] auf. Die PMI-Patienten weisen einen Wert von 12 und 18 auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied mittels Mann-Whitney-U-Test ($p=0,689$).

Postoperativ weist das Gesamtkollektiv ($n=87$) eine Gesamtpunktzahl von durchschnittlich $13,6 \pm 2,3$ auf. Auch postoperativ wurden 2 PMI-Patienten erfasst. Die Gruppe ohne PMI ($n=85$) weist eine Verteilung von Median [Q1; Q2]= 12 [12; 15] auf. Die PMI-Patienten weisen einen Wert von 14 und 20 auf. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied nach Mann-Whitney-U-Test ($p=0,137$).

Die Punktzahl im Gesamtkollektiv nimmt von prä- zu postoperativ im Mittel um $0,2 \pm 2,7$ Punkte ab. Die Punktzahl der beiden PMI-Patienten nimmt postoperativ bei beiden um jeweils 2 Punkte zu.

Bei der Untersuchung von Zusammenhängen mit regionalen Wandbewegungsstörungen fand sich das Folgende.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativen regionalen Wandbewegungsstörungen und den maximalen CK-MB-Werten nachgewiesen werden, der sich als signifikant herausstellte ($r(83)=0,288$, $p=0,008$).

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativen regionalen Wandbewegungsstörungen und den maximalen cTnI-Werten festgestellt werden ($r(84)=0,162$, $p=0,136$).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativen regionalen Wandbewegungsstörungen und der Dauer des Adrenalinbedarfs nachgewiesen werden, der sich als signifikant herausstellte ($r(84)=0,246$, $p=0,022$).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen postoperativen regionalen Wandbewegungsstörungen und der Dauer des Milrinonbedarfs nachgewiesen werden, der sich als signifikant herausstellte ($r(83) = 0,283$, $p = 0,009$).

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativen regionalen Wandbewegungsstörungen und der Dauer des Noradrenalinbedarfs festgestellt werden ($r(83) = -0,013$, $p = 0,909$).

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Länge der EKZ und postoperativen Wandbewegungsstörungen gezeigt werden, der sich als signifikant herausstellte ($r(85) = 0,368$; $p < 0,001$).

3.4.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 27: prä- und postoperative LVEF, gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt Median [Q ₁ ;Q ₃]	kein PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	PMI Median [Q ₁ ;Q ₃]	<i>p</i>
präoperative LVEF (%)	56 [50;64]	56 [50;64]	47 [38;64]	0,297
postoperative LVEF (%)	59 [52;65]	59,5 [53;65]	45,5 [42;54]	0,009

*LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion
alle Angaben als Median mit 1. und 3. Quartil [Q₁;Q₃]*

Im Gesamtkollektiv ($n=101$) betrug die präoperative LVEF im Durchschnitt $56,2 \pm 11,0$ %. Präoperativ zeigte die Gruppe ohne PMI ($n=97$) eine höhere LVEF (Median= 56 %) als die PMI-Gruppe ($n=4$, Median= 47 %). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied nach Mann-Whitney-U-Test ($p=0,297$).

Im Gesamtkollektiv ($n=96$) betrug die postoperative LVEF durchschnittlich $58,2 \pm 8,7$ %. Es zeigt sich, dass PMI-Patienten ($n=4$) postoperativ eine signifikant niedrigere LVEF aufweisen (Median= 45,5 %) als Patienten ohne PMI ($n=92$, Median= 59,5 %) (exakter Mann-Whitney-U-Test: $U=49.000$, $p=0,009$) (siehe Abb. 21).

Die LVEF im Gesamtkollektiv ($n=96$) veränderte sich nach der Operation um $2,1 \pm 9,1$ ml. Die LVEF im Gesamtkollektiv ist postoperativ signifikant höher (Median= 59 %) als präoperativ (Median= 56 %; asymptotischer Wilcoxon- Vorzeichenrangtest; $z=10,533$; $p=0,038$; $n=96$) (siehe Tabelle 27).

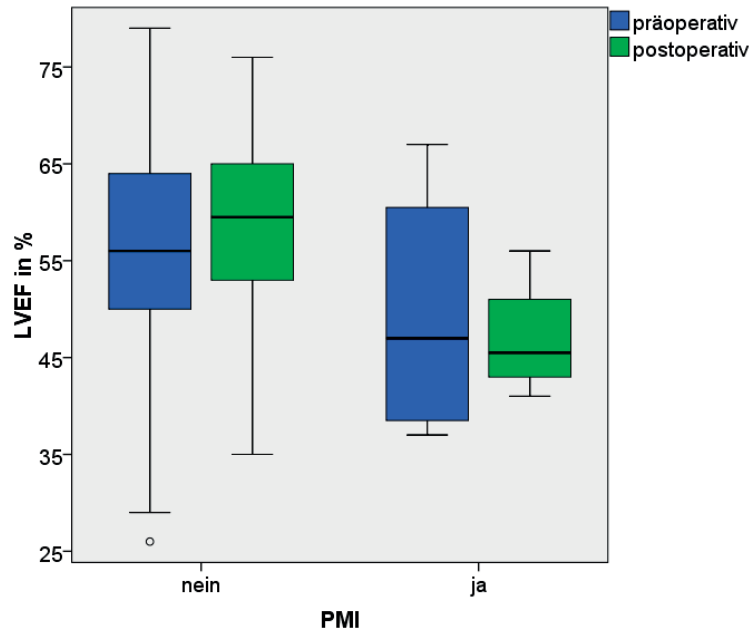


Abb. 21: Boxplots der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) prä- und postoperativ nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)
(○ Ausreißer)

3.4.3 Linksventrikuläre Hinterwanddicke und Intraventrikuläre Septumdicke

Tabelle 28: IVS und PWT prä-/ postoperativ gesamt und nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI)

Variable	Gesamt	kein PMI	PMI	p
	Median [Q ₁ ;Q ₃]	Median [Q ₁ ;Q ₃]	Median [Q ₁ ;Q ₃]	
PWT präoperativ (cm)	1,55 [1,3; 1,8]	1,53 [1,29; 1,78]	2,36 [1,4; 3,2]	0,036
PWT postoperativ (cm)	1,48 [1,28; 1,85]	1,48 [1,27; 1,81]	2,43 [1,56; 4,15]	0,038
IVS präoperativ (cm)	1,20 [1,04; 1,41]	1,20 [1,04; 1,4]	1,23 [0,8; 2,3]	0,931
IVS postoperativ (cm)	1,26 [1,06; 1,54]	1,26 [1,06; 1,5]	1,59 [0,89; 2,08]	0,541

PWT – Hinterwanddicke; IVS- Interventrikuläre Septumdicke,
PMI – perioperativer Myokardinfarkt
Alle Angaben als Median mit 1. und 3. Quartil [Q₁; Q₃]

Im Gesamtkollektiv (n= 110) betrug die mittlere präoperative PWT $1,70 \pm 0,71$ cm. Die präoperative PWT ist signifikant kleiner in der Gruppe ohne PMI (n= 104, Median= 1,53 cm) als in der Gruppe mit PMI (n= 6, Median= 2,36 cm; Mann-Whitney-U-Test: $z= 2,094$, $p= 0,036$).

Im Gesamtkollektiv (n= 96) betrug die mittlere PWT postoperativ $1,70 \pm 0,74$ cm. Die postoperative PWT ist signifikant kleiner in der Gruppe ohne PMI (n= 92, Median= 1,48 cm) als in der Gruppe mit PMI (n= 4, Median= 2,43 cm; exakter Mann-Whitney-U-Test: $U= 295.500$, $p= 0,038$) (siehe Tabelle 28 und Abb. 22).

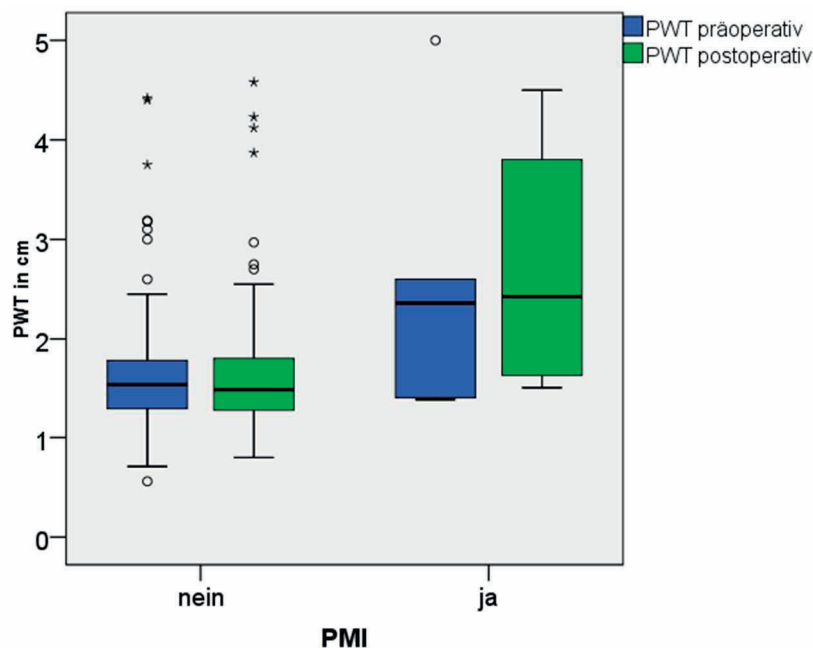


Abb. 22: Boxplots der prä- und postoperativen Hinterwanddicke (PWT) nach Gruppen mit und ohne perioperativen Myokardinfarkt (PMI) (○ Ausreißer, * extreme Ausreißer)

Mittels Spearman-Rangkorrelation wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen den maximalen cTnI-Werten und den präoperativen Werten für IVS und PWT gibt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den maximalen cTnI-Werten und der präoperativen IVS ($r(107)= 0,095$, $p= 0,326$). Weiterhin zeigte sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den maximalen cTnI-Werten und der präoperativen PWT ($r(108)= 0,043$, $p= 0,654$).

Stattdessen konnte ein Zusammenhang zwischen den maximalen CK-MB-Werten und der präoperativen PWT nachgewiesen werden, dieser stellte sich als signifikant dar

($r(107) = 0,200$, $p = 0,037$). Ein Zusammenhang zwischen den maximalen CK-MB-Werten und der präoperativen IVS konnte nicht gezeigt werden ($r(106) = 0,147$, $p = 0,128$).

Es wurden die maximalen cTnI-Werte der Patienten mit einer IVS $\leq 1,2$ cm ($n = 56$) mit den Werten der Patienten mit einer IVS $> 1,2$ cm ($n = 115$) mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,195$).

Für dieselben Gruppen wurden die maximalen CK-MB-Werte verglichen. Die Gruppe mit einer IVS $> 1,2$ cm ($n = 56$) zeigte postoperativ signifikant höhere CK-MB-Werte (Median = 42 U/l) als die Gruppe mit einer IVS $\leq 1,2$ cm ($n = 113$) (Median = 35,0 U/l; Mann-Whitney-U-Test: $U = 3904$; $z = 2,472$, $p = 0,013$) (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: cTnI und CK-MB in Abhängigkeit von der IVS

Variable	IVS $< 1,2$ cm		IVS $\geq 1,2$ cm		p
maximales cTnI (ng/ml)	6,28 [4,23; 10,97]		7,35 [4,50; 17,15]		0,195
maximales CK-MB (U/l)	35 [28; 43,8]		42 [34; 63]		0,013
Herzklappenersatz (isoliert/ kombiniert)	11	17,5 %	52	82,5 %	0,001
CABG isoliert	45	41,7 %	63	58,3 %	

IVS – interventrikuläre Septumdicke; CABG- coronary artery bypass grafting
Angaben als Anzahl und Prozent oder Median mit 1. und 3. Quartil [Q_1 ; Q_3]

Auch mittels der PWT wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt und die maximalen cTnI- und CK-MB-Werte verglichen. Das maximale cTnI der Gruppe mit einer PWT $\leq 1,2$ cm ($n = 20$) unterschied sich nicht signifikant von der Gruppe mit einer PWT $> 1,2$ cm ($n = 151$). Beim Vergleich der maximalen CK-MB-Werte zeigte die Gruppe mit PWT $\geq 1,2$ cm ($n = 20$) signifikant höhere CK-MB-Werte (Median = 41 U/l) als die Gruppe mit einer PWT $< 1,2$ cm ($n = 149$) (Median = 29,5 U/l; Mann-Whitney-U-Test: $U = 1950$, $z = 2,237$, $p = 0,025$) (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: cTnI und CK-MB in Abhängigkeit von der PWT

Variable	PWT < 1,2 cm		PWT ≥ 1,2 cm		p
maximales cTnI (ng/ml)	5,57 [4,16; 19,64]		7,04 [4,37; 14,28]		0,720
maximales CK-MB (U/l)	29,5 [22,5; 48,3]		41 [33; 57]		0,025
Herzklappenersatz (isoliert/ kombiniert)	3	4,8 %	60	95,2 %	0,046
isolierte CABG	17	15,8 %	91	84,3 %	

PWT – Hinterwanddicke, CABG - coronary artery bypass grafting
Angaben als Anzahl und Prozent oder Median [Q_1 ; Q_3]

Die präoperative IVS korrelierte nicht signifikant mit der präoperativen PWT
($r(107) = 0,186$, $p = 0,053$).

3.4.4 Weitere TEE-Parameter

Das durchschnittliche präoperative LVESV betrug $32,0 \pm 16,3$ ml. Das durchschnittliche postoperative LVESV betrug $29,8 \pm 12,3$ ml. Das LVESV des Gesamtkollektivs zeigte sich postoperativ (Median= 27 ml) signifikant niedriger als präoperativ (Median= 28 ml; asymptotischer Wilcoxon-Vorzeichenrangtest; $z = -2,282$; $p = 0,023$). Das LVESV nahm im Durchschnitt $3,2 \pm 11,2$ ml ab (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Vergleich TEE-Parameter, präoperativ versus postoperativ

Variable	präoperativ Median [Q_1 ; Q_3]	postoperativ Median [Q_1 ; Q_3]	p
LVIDd (mm)	36,7 [29,9; 44,2]	36,8 [29; 45,2]	0,945
LVEDV (ml)	69,5 [56; 89]	64,5 [49; 86]	0,336
LVESV (ml)	28 [22; 41,5]	27 [19; 37,3]	0,023

LVIDd – innerer linksventrikulärer diastolischer Durchmesser; LVEDV – linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV – linksventrikuläres endsystolisches Volumen
Alle Angaben als Median mit 1. und 3. Quartil [Q_1 ; Q_3]

4 Diskussion

Unabhängig von einem relevanten PMI kommt es postoperativ in der Herzchirurgie zu einem Anstieg von CK-MB und cTn (Lee et al. 1983; Peivandi et al. 2004), so dass eine differenzierte Betrachtung und adäquate Interpretation zur Risikoeinschätzung und für das weitere Prozedere entscheidend ist. In der vorliegenden Studie zeigten alle Patienten postoperativ eine signifikante Erhöhung von cTnI und CK-MB. Kein Patient zeigte Werte im empfohlenen Normbereich des Labors zur Diagnose eines MI im ambulanten Bereich.

4.1 Prädiktoren und Bedeutung des perioperativen Myokardinfarkts

Die Inzidenz des PMI beträgt im vorliegenden Studienkollektiv 5,9 %. In der Literatur reichen die Angaben zur Inzidenz des PMI von 2 bis 30 % je nach Patientenkollektiv, eingeschlossenen Operationsarten und zu Grunde liegenden Diagnosekriterien (Mohammed et al. 2009; Diegeler et al. 2013; Lee et al. 2014; Fellahi et al. 2007). Das breite Inzidenzspektrum lässt auf einen Mangel an ausreichend sensitiven und spezifischen Kriterien schließen. Auf Grund dessen ist der Vergleich zu bereits vorliegenden Studien eingeschränkt. Dies gilt auch für den folgenden Vergleich von Zusammenhängen zwischen perioperativen Parametern mit dem Auftreten eines PMI. In der vorliegenden Studie basierte die Diagnose des PMI ausschließlich auf der Auswertung des EKG.

Die adäquate Diagnostik des PMI ist wichtig zur Risikoeinschätzung und Diagnose von weiteren schweren kardialen Komplikationen auf Grund der immer wieder beschriebenen Assoziation mit einer erhöhten Kurz- und Langzeit-Mortalität (Chaitman et al. 1983; Carrier et al. 2000). Es wurde in den letzten Jahren nachgewiesen, dass die kardiospezifischen Troponine die sensitivsten und spezifischsten Biomarker zur Diagnose einer Myokardnekrose sind (Jaffe et al. 2000; Adams et al. 1993a; Novack et al. 2012), trotzdem lässt die „dritte universelle Definition des MI“ offen, welcher Biomarker zur Diagnostik eines PMI gewählt werden soll. Zur Diagnose des MI Typ 5 nach CABG wird nicht explizit cTn empfohlen und für einen PMI nach anderen kardiochirurgischen Operationen liegen keine Empfehlungen vor (Thygesen et al. 2012).

Bei Myokardnekrosen mit nur geringem Ausmaß ist cTn überlegen (Apple et al. 1997). Auch einige kardiochirurgische Studien haben die Überlegenheit der cTn- gegenüber der CK-MB-Bestimmung zur Diagnose eines PMI gezeigt (Tzimas et al. 2008; Bignami et al. 2009; Thielmann et al. 2004; Chowdhury et al. 2008; Adabag et al. 2007).

Thielmann et al. untersuchte alle Patienten nach CABG mit einem cTnI-Level > 20 ng/ml angiographisch und fand bei nur 60 % einen frühzeitigen Bypass-Verschluss. Es zeigten

sich sowohl signifikante cTnI-Unterschiede zwischen der PMI- und nicht-PMI-Gruppe als auch zwischen einem Graft-assoziierten und nicht-Graft-assoziiertem PMI postoperativ (Thielmann et al. 2004). Die postoperativen CK-MB-Werte konnten zwar nicht effektiv zwischen einem Graft-assoziierten-PMI und einem nicht-Graft-assoziierten PMI unterscheiden, zeigten jedoch eine frühere und stärkere Diskriminierungsfähigkeit als cTnI für den allgemeinen PMI.

In einer Studie von Mohammed et al. mit den gleichen Diagnosekriterien wie in der vorliegenden Studie zeigte sich hingegen kein Zusammenhang von cTnT mit einem neu aufgetretenen LSB oder pathologischen Q-Zacken (Mohammed et al. 2009).

In der vorliegenden Untersuchung waren die maximalen cTnI-Werte ebenfalls höher in der PMI-Gruppe als in der Gruppe ohne PMI, allerdings stellte sich der Unterschied als nicht signifikant dar. Das kleine Kollektiv mit nur entsprechend kleiner PMI-Gruppe ist möglicherweise Ursache, dass sich die gezeigte Tendenz nicht als signifikant erwies.

Jedoch unterschieden sich die maximalen CK-MB-Werte signifikant zwischen den Gruppen wie auch Adabag et al. nachwies (Adabag et al. 2007). Ramsay et al. zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Inzidenz eines postoperativen Q-Zacken-Infarkts bei postoperativ höheren CK-MB-Werten nach CABG (Ramsay et al. 2005).

Auch mit anderen Diagnosekriterien unabhängig von EKG, Angiographie und Biomarker-Cut-off-Grenzen konnte nicht immer eindeutig eine Überlegenheit von cTn gezeigt werden. In der vorliegenden Studie korrelierten regionale Wandbewegungsstörungen mit den maximalen CK-MB-Werten, jedoch nicht mit den maximalen cTnI-Werten.

Hueb et al. zeigte, dass die maximalen cTnI-Werte nur schwach mit dem Ausmaß des im Kardio-MRT ermittelten Myokardschadens korrelieren, wohingegen für CK-MB eine sehr gute Korrelation gezeigt werden konnte (Hueb et al. 2016). Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Untersuchung von Pegg et al. ein signifikanter Zusammenhang von sowohl cTnI als auch CK-MB mit der mittels MRT ermittelten Masse an Myokardnekrosen (Pegg et al. 2011). Histopathologisch wurde gezeigt, dass die maximalen Troponin-Werte im Serum nicht signifikant mit der Infarktgröße in der Autopsie korrelieren. Auch hier wurde hingegen für die maximalen CK-MB-Werte ein Zusammenhang gefunden (Costa et al. 2001). Schlussfolgernd variieren die Ergebnisse in Abhängigkeit von den gewählten Diagnosekriterien. Es lässt sich nicht abschließend ein klares Ergebnis definieren und es werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

Die unterschiedliche Inzidenz des PMI in Abhängigkeit von der Operation wurde bereits beschrieben. Adabag et al. beschrieben eine höhere Gesamtinzidenz von 12 % nach

CABG und Herzklappenersatz als die im vorliegenden Gesamtkollektiv von 5,9 % (Adabag et al. 2007).

Nach einem isolierten Herzklappenersatz fanden wir in 11,1 % der Fälle einen PMI. Diese Inzidenz liegt dabei unter den von Lee et al. 2014 beschriebenen 28,7 % nach 1207 isolierten Aortenklappen-Operationen bei schwerer Aortenklappenstenose (Lee et al. 2014). Die hohen Werte von Lee et al. lassen sich anhand der weiten Diagnosekriterien erklären. Als signifikanter perioperativer Myokardschaden wurden z.B. ein postoperativer Biomarker-Wert > 10fachen der 99. Perzentile, ein LCOS oder postoperativ eine LVEF < 55 % definiert. In der vorliegenden Studie hatten bereits zwei Patienten ein LCOS ohne pathologische EKG-Veränderungen und wurden somit nicht in die PMI-Gruppe eingeschlossen. Weiterhin wiesen alle Patienten postoperativ cTnI-Werte > 10fachen der 99. Perzentile auf. In einer kleineren Studie von Natsuaki et al. mit 103 Patienten mit Aortenklappenstenose zeigte sich eine eher vergleichbare PMI-Inzidenz von 15,5 % (Natsuaki et al. 2004).

In der GOPCAPE-Studie zeigte sich eine Inzidenz des PMI von 1,7 % nach on-pump-CABG (n= 1207), wobei in dieser Studie Infarkte bis zu 30 Tage postoperativ eingeschlossen wurden (Diegeler et al. 2013). Peivandi et al. beschrieb eine Inzidenz von 8,6 % nach CABG. Die Diagnosekriterien basierten auf EKG-Veränderungen wie neu aufgetretenen pathologischen Q-Zacken oder einer signifikanten R-Reduktion (Peivandi et al. 2004). Eine R-Reduktion im EKG wird in der „dritten universellen Definition des MI“ nicht als Diagnosekriterium empfohlen und war nicht Diagnosegrundlage der vorliegenden Studie (Thygesen et al. 2012). Mohammed et al. wies nach 847 CABG-Eingriffen in 2 % einen neu aufgetretenen LSB oder pathologische Q-Zacken nach (Mohammed et al. 2009). Dies entspricht den Kriterien der vorliegenden Studie und liefert vergleichbare Ergebnisse zur Inzidenz des PMI nach isolierten CABG-Eingriffen von 2,9 % in diesem Studienkollektiv.

Beim Vergleich der Inzidenzen des PMI in Abhängigkeit von der Operationsart zeigte sich der signifikant höchste Anteil nach isolierten Herzklappeneingriffen (16,7 %) im Vergleich zu isolierten (2,9 %) und kombinierten CABG-Eingriffen (3,7 %).

Dies widerspricht den Ergebnissen von Fellahi et al. in einer Untersuchung von jeweils 225 Herzklappen-, CABG- und kombinierten Eingriffen. Es zeigte sich eine signifikant höhere Inzidenz des PMI nach kombinierten Eingriffen (10 %) als nach isolierten Klappen-Eingriffen (1 %) und isolierter CABG (4 %) (Fellahi et al. 2007). Wie bereits vorher

beschrieben, zeigte Lee et al. allerdings sogar eine Inzidenz von 27 % nach Herzklappenersatz bei schwerer Aortenklappenstenose (Lee et al. 2014).

Eine mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Befunde zur Inzidenz des PMI nach isoliertem Herzklappenersatz ist möglicherweise der Grad der Myokardhypertrophie zum Zeitpunkt der Klappenoperation. Grund für die erhöhte Inzidenz des PMI nach Herzklappenoperationen kann das hypertrophierte und somit vulnerablere Myokard sein. Die Aortenklappenstenose entwickelt sich meist langsam über mehrere Jahre und führt zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels mit Entwicklung einer Hypertrophie (Sasayama et al. 1976). Auf Grund einer reduzierten koronaren Durchblutung pro Gramm Myokard wird die hypertrophierte Wand durch die kardioplegische Lösung schlechter erreicht. Somit stellen perioperative myokardiale Ischämien ein ernstzunehmendes Risiko dar (Marcus et al. 1982). Hypertrophiertes Myokard ist vulnerabler für eine Ischämie mit im Vergleich größeren Infarktarealen zu nicht hypertrophierten Herzen (Koyanagi et al. 1982). Eine Linksherzhypertrophie geht mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch einher. Bereits in Ruhe ist der myokardiale Blutfluss im Vergleich zum nicht hypertrophen Myokard erhöht. Dadurch bedingt ist hypertrophes Myokard für Ischämie besonders vulnerabel. Dies betrifft insbesondere das subendokardiale Myokard, welches im Gegensatz zum Subepikard ausschließlich während der Diastole perfundiert wird (Merkus et al. 2001). Intraoperativ entnommene Biopsien von linksventrikulärem Myokard zeigen, dass im Subendokard bei linksventrikulärer Hypertrophie ATP und Kreatininphosphat reduziert sind (Peyton et al. 1982). Unter idealen Bedingungen fällt während des kardioplegisch-induzierten Herzstillstandes ATP nicht ab und Kreatininphosphat sinkt nur soweit ab, dass nach Beenden der Aortenokklusion sich die Kreatininphosphatspiegel innerhalb kurzer Zeit wieder normalisieren (Attarian et al. 1981). Wenn das Myokard vor dem induzierten Herzstillstand reduzierte Spiegel von energiereichen Phosphaten aufweist, begünstigt dies das Auftreten von Myokardnekrosen während des Herzstillstands (Sink et al. 1981; Peyton et al. 1982).

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen dies weitgehend. IVS und PWT, die zur Einschätzung der Hypertrophie dienten, waren signifikant höher in der Gruppe mit Herzklappenersatz als in der Gruppe mit isolierter CABG. Weiterhin zeigte sich eine signifikant höhere PWT unter den PMI-Patienten als unter den Patienten ohne PMI. Frühere Studien bestätigen diese Ergebnisse. Mehta et al. zeigte einen starken Zusammenhang zwischen dem linksventrikulären Masseindex (LVMI) mit postoperativen Komplikationen und der Mortalität (Mehta et al. 2001). Auch Lee et al. konnte nach Aortenklappenersatz bei

schwerer Aortenklappenstenose ein erhöhtes Risiko für einen perioperativen Myokardschaden und eine erhöhte Mortalität bei höherem LVMI zeigen (Lee et al. 2014). Orsinell et al. fand unter Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen eine signifikant höhere PWT nur unter den weiblichen Verstorbenen (Orsinell et al. 1993). Natsuaki et al. fand die linksventrikuläre Wanddicke als unabhängigen Prädiktor für einen PMI bei der Untersuchung von 103 Patienten mit Aortenklappenstenose (Natsuaki et al. 2004). Dass in der vorliegenden Studie diese Ergebnisse nur für die PWT und nicht für IVS reproduziert werden konnten, ist wahrscheinlich dem kleinen Kollektiv und der ungleichmäßigen Verteilung der Gruppen geschuldet, so dass Ausreißer und andere Einflussfaktoren das Ergebnis beeinflussten. Untersuchungen in einem größeren Kollektiv sind notwendig. Weiterhin zeigte sich nur eine geringe, nicht signifikante, Korrelation zwischen dem IVS und der PWT. Eine mögliche Ursache könnte die unterschiedlich starke Hypertrophie der Herzwände sein wie bei einer asymmetrischen septalen Hypertrophie. Diese kommt nicht nur bei der hypertrophen Kardiomyopathie vor, sondern kann auch durch eine Aortenklappenstenose induziert werden (Hess et al. 1983).

Die Ergebnisse suggerieren, dass Patienten mit Aortenklappenersatz besondere Vorsichtsmaßnahmen und eine optimale Kardioprotektion zum Schutz des vulnerablen Myokards benötigen. Patienten mit einer erhöhten PWT hatten ein erhöhtes PMI-Risiko und somit ein erhöhtes Risiko postoperativ zu versterben. Ziel sollte es sein, den optimalen Operationszeitpunkt auszuwählen, bevor Faktoren wie eine hochgradige Hypertrophie, die das Outcome negativ beeinflussen, überwiegen.

Die Gabe von Blutprodukten wie EK wird auch in der Herzchirurgie kontrovers diskutiert, da der Einsatz nicht risikofrei ist und mit einem reduzierten Langzeitüberleben assoziiert ist (Koch et al. 2006; Surgenor et al. 2009). Engoren und Mitarbeiter zeigten in einer Untersuchung von 940 Patienten einen Zusammenhang zwischen der Transfusion von EK und einem frühzeitigen Bypass-Verschluss nach isolierter CABG (Engoren et al. 2015). Zwar zeigte sich in unserem Studienkollektiv, dass PMI-Patienten tendenziell mehr EK intraoperativ verabreicht bekamen als Patienten ohne PMI, der Unterschied erwies sich allerdings als nicht signifikant. In einer weiteren Untersuchung fand Engoren et al. eine erhöhte Mortalität nach Gabe von EK-Transfusionen auch für kombinierte Eingriffe aus CABG und Herzklappenoperationen, jedoch nicht für isolierte Herzklappenoperationen (Engoren et al. 2009). Surgenor und Mitarbeiter fanden eine Verschlechterung des Langzeit-Überlebens sowohl bei kombinierten als auch isolierten Herzklappen- und CABG-Eingriffen (Surgenor et al. 2009). Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen

von Bjursten et al., er konnte keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Langzeit-Mortalität und der Gabe von EK feststellen. Stattdessen zeigte er in der Untersuchung mit 1311 Patienten, die sich einer isolierten oder kombinierten Herzklappenoperation unterzogen, dass die Gabe von Plasma-Produkten mit der Langzeit-Mortalität und einem gehäuftten Auftreten von postoperativen Komplikationen wie auch einem postoperativen MI assoziiert ist (Bjursten et al. 2013). Auch in unserem Studienkollektiv bestätigte sich, dass intraoperativ PMI-Patienten mehr FFP verabreicht bekamen als Patienten ohne PMI. Es ist unklar, ob die Plasma-Gabe oder der schlechte Zustand des Patienten, der diese benötigt, die Ursache sind. Dennoch lässt sich schlussfolgern, dass eine strenge Indikationsstellung für die Transfusion von Blutprodukten notwendig ist und diese nicht leichtfertig gehandhabt werden sollte.

Der PMI ist eine ernstzunehmende Komplikation nach kardiochirurgischen Operationen und assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und einer Reihe von weiteren Komplikationen. Auch im vorliegenden Studienkollektiv zeigten die PMI-Patienten einen signifikant höheren Anteil an postoperativer akuter Niereninsuffizienz, Sepsis und ECMO-Bedarf, benötigten signifikant mehr FFP über den gesamten stationären Aufenthalt, hatten eine signifikant längere Beatmungsdauer und eine signifikant schlechtere postoperative LVEF. Die PMI-Patienten wiesen mehr Wandbewegungsstörungen postoperativ als präoperativ auf. 30 % der PMI-Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes, signifikant mehr als unter den Patienten ohne PMI (4,4 %).

Dies bestätigt frühere Ergebnisse. Schon Chaitman et al. zeigte eine erhöhte Mortalität unter PMI-Patienten nach CABG. Die Krankenhaus-Mortalität betrug 9,7 % in der PMI-Gruppe im Vergleich zu 1 % bei Patienten ohne PMI (Chaitman et al. 1983). Auch die Langzeitmortalität war erhöht, nach 3 Jahren lebten noch 95 % der Patienten ohne PMI im Vergleich zu 85 % der PMI-Patienten. Carrier et al. zeigte ebenfalls eine signifikant höhere Krankenhausmortalität in der PMI-Gruppe nach CABG (Carrier et al. 2000). Force et al. zeigte einen Zusammenhang des PMI mit unerwünschten kardialen Ereignissen wie auch Tod im Verlauf, in Abhängigkeit von zusätzlichen negativen prognostischen Faktoren wie einer insuffizienten Revaskularisation und einer herabgesetzten postoperativen LVEF (Force et al. 1990). Auch in weiteren Studien wurde eine Assoziation des PMI mit Komplikationen wie einer längeren Beatmungsdauer und einer signifikant schlechteren LVEF gezeigt (Thielmann et al. 2005; Onorati et al. 2005; Jain et al. 1997).

Die Studie bestätigt die Assoziation des PMI mit postoperativen Komplikationen und einer erhöhten Mortalität. Ziele sollten die Vorbeugung durch Erkennung von Risikofaktoren und eine adäquate kardiale Protektion intraoperativ sowie das frühzeitige Erkennen durch präzise Diagnosekriterien sein.

4.2 Grenzwerte und Testgüte von Troponin I und Kreatinkinase-MB

Die Untersuchung von postoperativen Biomarker-Erhöhungen ist wichtig, insofern sie Auskunft über Komplikationen wie den PMI und das Outcome liefern. Andererseits kann die übertriebene Bewertung von postoperativen Biomarker-Erhöhungen ohne prognostische Relevanz negative Folgen wie verlängerte Krankenhausaufenthalte und unnötige diagnostische und therapeutische Interventionen mit iatrogenen Komplikationen und erhöhten Kosten haben (Moussa et al. 2013).

Ein Hauptkriterium zur Diagnose des PMI ist der Anstieg oder Abfall eines kardialen Biomarkers mit mindestens einem Wert über dem 10fachen der 99. Perzentile, welche in einer Referenzpopulation bestimmt wurde (Thygesen et al. 2012). Die Aussagekraft dieses Kriteriums ist fraglich. In der vorliegenden Studie hatten postoperativ 100 % der Patienten einen cTnI-Wert > 10fachen der vom Labor vorgegebenen 99. Perzentile. Dies bestätigt die Ergebnisse früherer Studien mit cTn-Werten postoperativ über diesem Cut-off-Level bei beinahe allen Patienten (Pretto et al. 2015; Mohammed et al. 2009). Ein cTn-Anstieg kann ausgelöst werden durch das „Auswaschen“ einer ungebundenen zytosolischen cTn-Fraktion durch eine operationsbedingte erhöhte Zellpermeabilität, die ohne einen irreversiblen Myokardschaden einhergeht (Remppis et al. 1995).

Unter Verwendung des Advia Centaur TnI-UltraTests von Siemens wurde postoperativ eine 95. Perzentile von TnI von 42,58 ng/ml nach kardiochirurgischen Operationen in einer repräsentativen kardiochirurgischen Population ohne PMI des Universitätsklinikums Gießen bestimmt. Bei einem postoperativen cTnI-Wert oberhalb von 42,58 ng/ml nach einer kardiochirurgischen Operation in Kombination mit EKG-Veränderungen, regionalen Wandbewegungsstörungen oder einem angiographisch dokumentierten Gefäßverschluss kann ein PMI diagnostiziert werden. Auf Grund der geringen Patientenanzahl von n= 161 wurde anstatt der 99. Perzentile die 95. Perzentile bestimmt, wobei eine höhere Anzahl an falsch-positiv diagnostizierten Patienten erwartet werden muss. Der bestimmte Cut-off-Wert von 42,58 ng/ml entspricht in etwa dem 1000fachen der vom Hersteller angegebene 99. Perzentile von 0,04 ng/ml einer gesunden Referenzpopulation. Der Grenzwert > 10fachen der 99. Perzentile wurde willkürlich festgelegt und basiert nicht

auf ausreichend evidenzbasierten Belegen (Thygesen et al. 2012). Alle PMI-Patienten lagen postoperativ ≥ 80 fachen der 99. Perzentile. Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass der zwar bereits erhöhte Cut-off-Wert von dem 5fachen auf das 10fache der 99. Perzentile durch die Task Force weiterhin zu niedrig angesetzt ist um einen klinisch relevanten PMI zu diagnostizieren (Thygesen et al. 2007; Thygesen et al. 2012). Dies bestätigt die Empfehlung weiterer Studien bei der Verwendung von cTn eine Erhöhung des Cut-off-Levels vorzunehmen (Moussa et al. 2013; Jorgensen et al. 2014).

Die Verwendung der 99. Perzentile einer Referenzpopulation ist notwendig, da der Vergleich von absoluten cTnI-Werten zwischen verschiedenen Studien und Instituten oft nicht möglich ist. Zur statistischen Beurteilung ist von Vorteil, dass die Verwendung von Rängen zu einer stärkeren Resistenz gegenüber Ausreißern führt. Es gibt auf dem Markt diverse cTnI-Assays von unterschiedlichen Herstellern (Apple et al. 2007). Dies resultiert in nicht ohne weiteres vergleichbaren cTnI-Ergebnissen (Tate et al. 1999; Jaffe et al. 2000) und geringen Korrelationen zwischen den verschiedenen Assays (Apple et al. 2012).

Für den Advia Centaur UltraTest von Siemens wurde von Apple et al. in einer gesunden ambulanten Referenzpopulation eine 99. Perzentile von 0,012 ng/ml ermittelt (n= 523) (Apple et al. 2012). Für Männer wurde dabei eine höhere 99. Perzentile (0,014 ng/ml) als für Frauen (0,011 ng/ml) gefunden. Collinson et al. untersuchte den Einfluss der Populationsauswahl auf die 99. Perzentile und fand für den ADVIA Centaur UltraTest in einer gesunden Referenzpopulation eine höhere 99. Perzentile von 0,039 ng/ml. Diese sank nicht signifikant bei einer gesünderen Referenzpopulation nach Ausschluss von Patienten mit chronischen Vorerkrankungen wie Diabetes, Gefäßerkrankungen, arterieller Hypertonie oder einer LVEF < 50 % (Collinson et al. 2012).

Die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen zeigt, dass jedes Institut für das verwendete Testsystem seine eigenen Norm- und Grenzwerte in einer repräsentativen Referenzpopulation evaluieren muss. Maximale Biomarker-Levels sind abhängig von der Patientenpopulation, der Operationsart, Komorbiditäten und den verwendeten Assays. Die Definition eines allgemeingültigen Grenzwertes ist deswegen nicht möglich.

Troponin kann nach seiner Freisetzung bis zu 10 Tage im Blut nachweisbar sein. Im Gegensatz dazu sinkt die CK-MB schneller wieder ab (Birdi et al. 1997). Der postoperativ gemessene Troponin-Wert reflektiert somit prä-, peri- und postoperative Ereignisse, so-

dass ein Reinfarkt lediglich mit cTn schwierig zu diagnostizieren sein kann (Chen-Scarabelli und Scarabelli 2003). Ein ergänzender Einsatz beider Biomarker kann sinnvoll sein. Auf Grund dessen wurde auch für CK-MB eine 95. Perzentile von 137 U/l bestimmt. Die ermittelten Cut-off-Werte für cTnI und CK-MB der 95. Perzentile weisen mittels ROC-Analyse jeweils eine Spezifität von 95 % auf. Die Sensitivität der ermittelten 95. Perzentile liegt bei beiden Biomarkern lediglich bei 44 %, so dass nicht jeder PMI-Patient erfasst wird. Ein Wert über der 95. Perzentile ist ein stärkerer Prädiktor für den PMI, als dass ein niedrigerer Wert diesen ausschließen kann. Es wird kontrovers diskutiert, ob die Vorteile einer Erniedrigung der Cut-off-Werte zur Diagnose eines MI mit minimalen Verbesserungen der Sensitivität die Nachteile überwiegen, die mit einer erniedrigten Spezifität einhergehen (Reichlin et al. 2009; Keller et al. 2009). Für den AMI wurde gezeigt, dass bereits kleine cTn-Erhöhrungen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind (Mills et al. 2011). Ob dies auf kardiochirurgische Patienten übertragbar ist, wurde immer wieder von Studien untersucht. Domanski et al. zeigte in einer Metaanalyse, dass die 30-Tage-Mortalität in Patienten mit einer CK-MB > 5fachen und einem cTn > 40fachen des oberen Referenzwertes signifikant erhöht war. Ein exponentieller Anstieg der Mortalität zeigte sich bei einer CK-MB > 40fachen und einem cTn > 100fachen des oberen Referenzwertes (Domanski et al. 2011). Ziel sollte es sein Grenzwerte für Biomarker zu finden, die stark assoziiert sind mit einem negativem Outcome zur Identifizierung eines „klinisch relevanten MI“ anstatt der Etablierung von möglichst immer sensitiveren Kriterien zur Erfassung eines sehr kleinen, prognostisch nicht signifikanten, MI (Moussa et al. 2013). Die ermittelten Cut-off-Werte für cTnI= 3,14 ng/ml und CK-MB= 28,5 U/l mit einer Sensitivität von 100 % erscheinen somit nicht klinisch relevant auf Grund einer zu geringen Spezifität von lediglich 13 % für cTnI und 25 % für CK-MB. Nur bei Patienten mit niedrigeren Werten kann definitiv ein PMI ausgeschlossen werden, wobei die CK-MB sich in diesem Bereich als spezifischer erwies. Die ermittelten Cut-off-Werte mit einer maximalen Spezifität von 100 % von cTnI= 130,86 ng/ml und CK-MB= 346 U/l gehen mit einer Sensitivität von 44 % für cTnI und 33 % für CK-MB einher. Bei Patienten mit einem Serumlevel oberhalb dieser Cut-off-Werte muss ein PMI diagnostiziert werden. cTnI erfasst in diesem Bereich mehr PMI-Patienten als CK-MB. Über den gesamten Testbereich erwies sich allerdings CK-MB mit einer AUC = 0,788 überlegen über TnI mit einer AUC = 0,665. Es sollte Erwähnung finden, dass Biomarker nicht als alleinstehendes Kriterium zur Diagnose des PMI dienen, sondern in Kombination mit zum Beispiel dem EKG interpretiert

werden. Bei Anwendung des EKG-Kriteriums in Kombination mit einem cTnI-Wert über der 95. Perzentile von 42,58 ng/ml zur Diagnose wäre nur noch bei 4 Patienten ein PMI diagnostiziert worden und sowohl Spezifität als auch Sensitivität gestiegen. Schlussfolgernd ist eine alleinige Anwendung der gefundenen 95. Perzentile nicht ausreichend, jedoch gemeinsam mit pathologischen Q-Zacken oder einem neuen LSB ein sicheres Kriterium zu Diagnose eines PMI.

Zur Verifizierung des gefundenen Cut-off-Levels werden weitere Untersuchungen in einer größeren Studienpopulation notwendig sein.

4.3 Prädiktoren und Bedeutung von kardialen Troponin I

Vielfältige Faktoren wurden als Ursache für einen postoperativen cTnI-Anstieg beschrieben. Dazu gehören neben dem PMI auch eine operationsbedingte Gewebsverletzung, eine inadäquate Kardioprotektion und weitere Faktoren wie die Operationsart oder postoperative Komplikationen, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden.

Immer wieder steht zur Diskussion, ob ein höheres Alter mit höheren Troponin-Werten korreliert. In der vorliegenden Studie fand sich eine positive Korrelation des Alters mit den maximalen cTnI-Werten. In der Untersuchung von gesunden Referenzpopulationen wurden je nach Einschlusskriterien und verwendeten Troponin-Testassays einige diskrepante Ergebnisse gefunden und immer wieder ein Zusammenhang gezeigt oder widerlegt (Apple 2003; Olivieri et al. 2012; McKie et al. 2013; Hattori et al. 2015). Unter Verwendung des Advia Centaur UltraTests fand Collinson et al. im Gegensatz zu zwei anderen cTnI-Assays keine Korrelation des Alters mit cTnI in einer gesunden Population (Collinson et al. 2012). Hingegen fand Prontera et al. eine signifikante Altersabhängigkeit für cTnI bei Messung durch den Advia Centaur UltraTest in einer gesunden Referenzpopulation (Prontera et al. 2007). Nach kardiochirurgischen Operationen zeigte Vermes et al. keine Korrelation zwischen dem Patientenalter und postoperativen cTnI-Werten (Vermes et al. 2000).

Es bleibt offen, ob cTnI tatsächlich vom Alter beeinflusst wird oder nur das damit einhergehende höhere Risikoprofil auf Grund von Komorbiditäten und häufigeren Komplikationen Auslöser dafür ist.

Die Abhängigkeit des Troponin-Anstiegs von der Operationsart wurde in einigen Studien untersucht (van Geene et al. 2010; Fellahi et al. 2007; Adabag et al. 2007; Mastro et al. 2015). Klappenoperationen lösen durch die Kardiotomie ein höheres chirurgisches

Trauma am Herzen aus, das sich bei einem Kombinationseingriff noch verstärkt. Kombinierte Eingriffe gehen wie auch im vorliegenden Kollektiv auf Grund der längeren Operationsdauer mit einer verlängerten EKZ und AKZ einher. Auch die EKZ und AKZ wurde bereits als Prädiktor für höhere cTn-Werte beschrieben (Cosgrave et al. 2006; Mohammed et al. 2009).

Fellahi et al. zeigte, dass das Ausmaß des postoperativen cTnI-Anstiegs nach 24 h abhängig von der Operationsart ist. Bei jeweils n= 225 Klappen-, CABG- und kombinierten Eingriffen beschrieb er bei kombinierten Eingriffen die signifikant höchsten cTnI-Werte und nach CABG die signifikant niedrigsten cTnI-Werte zwischen den Gruppen. Das cTnI-Level nach Klappenoperationen lag dazwischen (Fellahi et al. 2007).

Diese Beobachtung zeigt sich auch in den vorliegenden Ergebnissen mit postoperativ signifikant höheren cTnI-Werten nach Klappenoperationen als nach CABG und den signifikant höchsten Werten nach kombinierten Klappen-CABG-Eingriffen. Eine Reihe von Studien bestätigt diese Ergebnisse. Van Geene et al. beobachtete ebenfalls signifikant höhere cTnI-Werte nach 1 h nach isolierten oder kombinierten Klappenoperationen im Vergleich zu isolierten CABG-Eingriffen (n= 938) (van Geene et al. 2010). Auch Adabag et al. zeigte ein signifikant höheres postoperatives cTnI nach Klappenoperationen als nach CABG (Adabag et al. 2007). Lediglich Lasocki et al. zeigte signifikant höhere cTnI-Werte nur nach kombinierten Eingriffen, hingegen aber keinen signifikanten Unterschied zwischen CABG- und Klappen-Eingriffen (Lasocki et al. 2002).

Auch die signifikant höheren cTnI-Werte nach Kombination mit einem Maze-Eingriff in der vorliegenden Untersuchung bestätigen die Vermutung, dass ein stärkeres chirurgisches Trauma höhere cTnI-Werte mit sich bringt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Martinez-Comendador et al. für cTnT (Martinez-Comendador et al. 2011).

Es erscheint ratsam, bei der postoperativen cTnI-Analyse die Art der Operation mit in die Bewertung einzuschließen. Ein maximaler cTnI-Wert von 18 ng/ml nach einem kombinierten Eingriff ist nicht ungewöhnlich, wohingegen nach isolierter CABG der gleiche Wert schon eher besorgniserregend sein kann.

Eine mögliche Ursache für hohe cTn-Werte nach kombinierten Eingriffen kann der Zusammenhang von cTn mit einer längeren Ischämie-Phase mit verlängerter EKZ und AKZ sein (Etievent et al. 1995; Lasocki et al. 2002; Fellahi et al. 2007). Bei Fellahi et al. zeigte sich ein positiver Zusammenhang der EKZ-Dauer und cTnI nach isolierten und kombinierten Eingriffen (Fellahi et al. 2007). Etievent et al. zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen AKZ und cTnI nach Herzklappenersatz (Etievent et al. 1995). Vermes et

al. konnte hingegen nur einen Zusammenhang zwischen cTnI mit der EKZ und AKZ nach Operationen am offenen Herzen ohne CABG nachweisen, nach CABG fand sich kein Zusammenhang (Vermes et al. 2000). Sowohl Mohammed et al. als auch Cosgrave et al. zeigten, dass auch das postoperative cTnT mit der EKZ und AKZ korreliert (Mohammed et al. 2009; Cosgrave et al. 2006). Dies wird auch unterstützt von Studien, die signifikant höhere cTnI-Werte nach CABG mit CPB als ohne CPB gezeigt haben (Chowdhury et al. 2008). Diese Studie bestätigt die früheren Ergebnisse. In der vorliegenden Population fanden sich signifikant höhere cTnI-Werte bei höherer EKZ oder AKZ.

Die Bedeutung von cTnI als prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf und das Kurz- und Langzeitüberleben ist immer wieder Gegenstand von zahlreichen Untersuchungen (Domanski et al. 2011; van Geene et al. 2010).

In einer großen multizentrischen Studie mit 19030 Patienten zeigte sich eine Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen während des stationären Aufenthaltes von 4,8 % (Roques 1999). In einer Metaanalyse von Domanski et al. zeigte sich eine Mortalität innerhalb der ersten 30-Tage nach CABG von 2,2 %. Kombinierte und Herzklappeneingriffe waren in dieser Studie nicht eingeschlossen. In der vorliegenden Untersuchung liegt die Mortalität mit 5,9 % leicht darüber. Patienten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben, zeigten in der vorliegenden Studie sichtbar, aber nicht signifikant höhere cTnI-Werte. Diese Tendenz konnte in einer Studie von Adabag et al. bestätigt werden. Dort zeigten sich signifikant höhere cTnI- und CK-MB-Werte unter den Verstorbenen, wobei die Assoziation zu cTnI stärker war (Adabag et al. 2007). Van Geene et al. zeigte bereits nach 1 h signifikant höhere cTnI-Werte unter Patienten, die noch stationär nach CABG und Klappenoperationen verstarben (van Geene et al. 2010). Im Gegensatz zu den cTnI-Werten unterschieden sich die CK-MB-Werte auch in diesem Studienkollektiv signifikant zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Ramsay et al., er zeigte, dass erhöhte CK-MB-Werte nach CABG unabhängig assoziiert sind mit einer erhöhten Mortalität innerhalb von 30 Tagen unabhängig vom Auftreten von neuen pathologischen Q-Zacken (Ramsay et al. 2005). Die Metaanalyse von Mahaffey et al. zeigte erst ab einem CK-MB-Wert >10fachen des Referenzlevels einen signifikanten unabhängigen Zusammenhang mit der Kurzzeit-Mortalität (Mahaffey et al. 2007). Paparella et al. wies auch für Aorten- und Mitralklappenersatz einen Zusammenhang von cTnI mit dem kurzen und mittleren Überleben nach (Paparella et al. 2014). In der vorliegenden Untersuchung erfolgte keine Erfassung der 6-Monats-, 1-Jahres- oder 5-Jahres-Mortalität.

Søraas et al. zeigte, dass sowohl CK-MB als auch cTnT Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach isolierter CABG (n= 1350) waren, wobei sich cTnT überlegen zeigte (Søraas et al. 2012). Dies ist im Kontrast zu einer Studie von Vikenes und Mitarbeitern. Bei der Untersuchung von 204 Patienten mit isolierten und kombinierten CABG- und Klappeneingriffen mit niedrigem Risiko zeigte sich eine bessere Prognosevorhersage durch CK-MB als durch cTnI oder T bei Werten > 5fachen des oberen Referenzlevel für ein eventfreies Langzeitüberleben (Vikenes et al. 2010).

Croal et al. zeigte, dass signifikant höhere cTnI-Werte 24 h nach CABG die Mortalität nach 30 Tagen, 1 Jahr und 3 Jahren erhöhen (Croal et al. 2006). Nach Muehlschlegel et al. ist mittels cTnI eine bessere Vorhersage des 5-Jahres-Überlebens als durch CK-MB oder durch postoperative EKG-Veränderungen möglich (Muehlschlegel et al. 2009). In einer Studie von Paparella et al. zeigte sich cTnI als guter Marker für das Kurzzeit-, aber nicht für das mittlere Überleben (Paparella et al. 2005). In einer sehr großen Metaanalyse (n= 18908) wies Domanski et al. einen signifikanten Abfall des mittleren und Langzeitüberlebens bei sowohl CK-MB- als auch Troponin-Anstieg innerhalb von 24 h nach CABG nach (Domanski et al. 2011). Er zeigte, dass trotz des häufigen Auftretens einer postkardiochirurgischen Biomarker-Erhöhung auch nur ein kleiner Anstieg mit einem Anstieg der Mortalität einhergeht.

Es ist möglich, dass cTnI ein stärkerer Prädiktor für das Langzeit- als für das Kurzzeitüberleben ist. Dies lässt sich dadurch begründen, dass weitere kurzfristige Einflussfaktoren, die zum Tod in Folge von Sepsis, chirurgischer Infektion oder anderen Komplikationen führen, weitestgehend fehlen. Denkbar ist auch, dass nicht CK-MB- und cTnI-Anstieg per se mit einer erhöhten Krankenhaus-Mortalität einhergehen, sondern diese nur Ausdruck einer erhöhten Komplexität des Eingriffs sind.

Vermutlich hat die Einbeziehung aller Todesursachen im Vergleich zur Untersuchung von lediglich kardiovaskulären Todesursachen die prognostische Signifikanz von cTnI eingeschränkt. Dies unterstreicht auch, dass in der PMI-Gruppe cTnI unter den Verstorbenen durchaus signifikant höher war als unter den Überlebenden.

Auch für eine Reihe von Komplikationen zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang mit cTnI. Patienten, die postoperativ erneut operiert werden mussten, ein Delir aufwiesen, eine Sepsis oder eine akute Niereninsuffizienz entwickelten, länger beatmet wurden, mehr Transfusionen erhielten oder einen längeren Adrenalinbedarf hatten, wiesen signifikant höhere cTnI-Werte auf.

Weitere Studien bestätigen einen Zusammenhang von cTn mit dem perioperativen Inotropika-Bedarf und einer längeren postoperativen Beatmungsdauer. Mohammed et al. zeigte eine Korrelation zwischen cTnT und einem Vasopressorbedarf > 24 h postoperativ und der Länge der Beatmungsdauer (Mohammed et al. 2009). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Onorati et al. nach diesem Patienten mit postoperativ erhöhtem cTnI nach CABG einen erhöhten Bedarf an Inotropika haben und eine längere Beatmungsdauer aufweisen (Onorati et al. 2005). Croal et al. beschrieb einen signifikant höheren Inotropika-Bedarf im obersten Quartil der postoperativen cTnI-Werte (Croal et al. 2006). Auch nach Klappenoperationen wurde ein Zusammenhang von postoperativem cTnI mit Komplikationen wie erneuter Reoperation, Sepsis, Reintubation und postoperativer Dialyse gezeigt (Paparella et al. 2014).

Die Ergebnisse unterstreichen, dass postoperative cTnI-Werte nicht nur Informationen über kardiovaskuläre, sondern auch für unspezifische Komplikationen anzeigen und unter unterschiedlichen Bedingungen in der jeweiligen Situation interpretiert werden müssen. In nicht-kardiochirurgischen Populationen wurde in der Vergangenheit ein Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und den cTn-Werten gezeigt (McKie et al. 2013; Fernandez-Jimenez et al. 2015). Eggers et al. wies in einer Untersuchung von 762 gesunden 70-jährigen Patienten nach, dass die Patienten mit erhöhten cTnI-Werten einen höheren linksventrikulären Massenindex hatten (Eggers et al. 2008) und auch McKie et al. wies höhere cTnI-Werte bei Patienten mit systolischer Linkshypertrophie nach (McKie et al. 2013). Chin et al. zeigte signifikant höhere cTnI-Werte unter Patienten mit stärkerer linksventrikulärer Hypertrophie in Patienten mit einer Aortenklappenstenose (Chin et al. 2014). Für den AMI konnte bereits ein Zusammenhang gezeigt werden. Fernández-Jiménez et al. zeigte sowohl klinisch bei 140 Patienten als auch im Schweine-Experiment einen höheren cTnI-Anstieg nach MI bei gleichzeitig vorliegender linksventrikulärer Hypertrophie. In der Immunfluoreszenz konnte ein signifikant höherer cTnI-Gehalt in hypertrophierten Schweine-Kardiomyozyten als in nicht hypertrophierten nachgewiesen werden (Fernandez-Jimenez et al. 2015).

Diese Ergebnisse konnten in dieser Studie nicht auf kardiochirurgische Patienten übertragen und bestätigt werden. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den maximalen postoperativen cTnI-Werten und der präoperativen IVS oder der PWT. Möglicherweise ist der Einfluss der Herzhypertrophie auf den cTn-Anstieg im Vergleich zu den verhältnismäßig hohen postoperativen cTn-Werten in der Kardiochirurgie vernachlässigbar.

Interessanterweise zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der maximalen postoperativen CK-MB und der PWT, jedoch nicht zwischen der maximalen CK-MB und der IVS. Auch für die CK-MB wurden erhöhte Werte bei Hypertrophie beschrieben (Ye et al. 2001). Schon 1984 zeigte Vatner et al., dass nach Induktion von Hypertrophie in Rattenherzen der Gesamt-CK-Anteil gleich blieb, jedoch der Anteil der CK-MB signifikant anstieg (Vatner und Ingwall 1984). Hosono et al. beschrieb in einer retrospektiven Untersuchung von 35 Aortenklappeneingriffen signifikant höhere postoperative CK-MB-Werte unter Patienten mit einer linksventrikulären Wanddicke > 15 mm (Hosono et al. 1998). Die genannten Einflussfaktoren müssen Berücksichtigung in der Interpretation postoperativer cTnI-Werte finden und unterstreichen die Schwierigkeit absolute Cut-off-Grenzen zu definieren. Perrotti et al. lieferte einen möglichen Ansatz zur Verbesserung dieser Problematik. Er beschrieb die Bestimmung des Verhältnisses zwischen cTnI nach 6 h und nach 12 h mit einem Wert $> 1,3$ als prädiktiv für postoperative Graftanomalien (Perrotti et al. 2015). Die Verwendung dieses Verhältnisses im Gegensatz zu absoluten Werten reduziert den Einfluss von weiteren Faktoren und macht auch einen Vergleich zwischen verschiedenen cTnI-Assays möglich.

4.4 Diskussion der Methode

Die Studie ist als explorativ anzusehen. Limitation ist die kleine Patientenzahl und die damit einhergehende kleine Anzahl an PMI-Patienten auf Grund der geringen Inzidenz des PMI, so dass die Signifikanz einiger gefundener Tendenzen nicht nachgewiesen werden konnte. Die Asymmetrie der Patientenzahlen zwischen der PMI- und Nicht-PMI-Gruppe schränkt die adäquate statistische Auswertung ein. Die Mittelwerte von cTnI der Gruppen mit (206,25 ng/ml) und ohne PMI (12,04 ng/ml) unterscheiden sich sehr stark, es kann aber keine Aussage darüber getroffen werden, ob dieser Unterschied signifikant ist. Zur weiteren Abklärung ist ein größeres Kollektiv mit folglich mehr PMI-Patienten notwendig.

4.4.1 Diagnosekriterien des Perioperativen Myokardinfarkts

Die Diagnose des PMI in dieser Studie beruht auf der Entwicklung eines neuen LSB oder neuer pathologischer Q-Zacken im EKG innerhalb von 48 h. Dies ist ein Kriterium zur Diagnostik des MI Typ 5 (Thygesen et al. 2012). Jedoch kann es nach herzchirurgischen Operationen zu einer Vielzahl von Reizleitungsstörungen kommen, die sich im EKG manifestieren können (Jain et al. 1997).

In einer Studie mit 374 Patienten zeigten sich postoperativ in über der Hälfte der Fälle neue Leitungsstörungen wie symptomatische Sinusbradykardien, VHF, ein neuer Rechtsschenkelblock oder andere. 2,1 % wiesen postoperativ einen neu aufgetretenen LSB auf, ein PMI wurde hingegen nur mit 1,9 % beschrieben (Emkanjoo et al. 2008). Ein LSB könnte postoperativ auch unspezifisch durch die Manipulation am Herzen oder Verteilungsprobleme der Kardioplegielösung während der Operation entstehen (Grieshaber et al. 2015). Neue Q-Zacken könnten einen alten Infarkt demaskieren oder unabhängig von einem PMI auftreten (Bassan et al. 1974; Jain et al. 1997). Jorgensen et al. wiesen nur in 38 % der PMI-Patienten nach CABG pathologische Q-Zacken nach (Jorgensen et al. 2014). Croal et al. zeigte, dass nur 32 % im oberen cTnI-Quartil postoperative ischämische EKG-Veränderungen haben und nur 6 % neue pathologische Q-Zacken (Croal et al. 2006). Bulkey und Hutchins fanden in nur 14 % der Autopsien mit transmuralen Nekrosen postoperativ neue pathologische Q-Zacken und zeigten damit die geringe Sensitivität von Q-Zacken zur Detektion eines PMI (Bulkely und Hutchins 1977).

Möglich wäre somit, dass auch Patienten ohne einen PMI in die PMI-Gruppe aufgenommen wurden, welches die breite Spannweite der postoperativen cTnI-Werte in der PMI-Gruppe erklären könnte. In einer Untersuchung von Pegg et al. zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von sowohl cTnI als auch CK-MB mit der Masse an Myokardnekrosen ermittelt durch das MRT (Pegg et al. 2011). Zur Vermeidung von falsch-positiven Diagnosen wäre zur exakten Diagnostik eine postoperative MRT-Untersuchung zur Identifizierung eines perioperativen Myokardschadens eine mögliche Option (Steuer et al. 2004; van Gaal et al. 2011).

4.5 Limitationen der Studie

Auf Grund der Größe des Studienkollektivs können keine definitiven Ergebnisse gestellt werden, eine Überprüfung in einer multizentrischen Studie ist notwendig.

Weiterhin beeinflussen möglicherweise nicht gemessene Confounder des nicht-randomisierten Studiendesigns die Ergebnisse. Die Arbeit enthält keine Informationen über den Einsatz von volatilen Anästhetika, die beschrieben wurden, postoperativ kardiale Biomarker, PMI, Mortalität und Inotropikabedarf nach kardiochirurgischen Operationen zu beeinflussen (Landoni et al. 2007).

Zur Bestimmung der 99. Perzentile nach kardiochirurgischen Operationen wäre eine Untersuchung mit einer größeren Studienpopulation notwendig. Die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) empfiehlt zur Bestimmung einer

99. Perzentile ein Minimum von mindestens 300 Frauen und 300 Männern und 20 Patienten zur Bestätigung (Apple et al. 2015).

Es wurden höhere 99. Perzentilen für einige cTn- und CK-MB-Assays für Männer gegenüber Frauen und für Schwarze gegenüber Kaukasiern gefunden, die vorliegende Studie berücksichtigt dies nicht (Apple 2003; Cullen et al. 2016).

Das Studienkollektiv enthält keine notfallmäßig operierten Patienten. Es kann somit keine Aussage über ein Patientenkollektiv mit höherem Risikoprofil getroffen werden.

4.6 Schlussfolgerung

Der PMI geht mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Komplikationen wie Reoperation, Sepsis, Niereninsuffizienz und erhöhtem ECMO-Bedarf einher. Ziel sollte es sein, Risikofaktoren zu erkennen und zur präzisen Diagnostik exakte Cut-off-Werte von Biomarkern zu ermitteln. Bei der Anwendung der Empfehlung der „dritten universellen Definition des MI“ mit einem Cut-off-Level für cTnI > 10 -fachen der 99. Perzentile erweist sich cTnI weiterhin als zu unspezifisch. Eine weitere Anhebung des Cut-off-Levels auf cTnI > 80 -fachen der 99. Perzentile ist notwendig zur Erkennung von klinisch relevanten Myokardischämien. In die Interpretation der postoperativen Biomarker-Werte sollten Faktoren wie die Operationsart und weitere postoperative Komplikationen einbezogen werden. Herzklappenoperationen weisen eine signifikant höhere Inzidenz des PMI auf. Eine mögliche Ursache kann im vulnerableren hypertrophen Myokard liegen. Die CK-MB hat weiterhin eine Berechtigung in der Diagnostik des PMI und zeigte sich in der vorliegenden Studie gegenüber cTnI überlegen.

5 Zusammenfassung

Der perioperative Myokardinfarkt (PMI) zählt zu den schwerwiegenden Komplikationen nach kardiochirurgischen Operationen, da er mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Die Diagnose erweist sich als schwierig, da es nach kardiochirurgischen Operationen zu einem Anstieg von kardialen Biomarkern auch ohne das Auftreten von relevanten Komplikationen kommt. Die exakte Interpretation ist nicht immer möglich auf Grund nicht vorhandener allgemeingültiger Grenzwerte. Die „dritte universelle Definition des Myokardinfarkts“ empfiehlt als ein Hauptkriterium einen Biomarker-Anstieg über das 10fache der 99. Perzentile.

Grundlage der Arbeit war die Analyse von 171 kardiochirurgischen Patienten des Universitätsklinikums Gießen, die zwischen November 2013 und September 2015 in der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie operiert wurden. Die Diagnose des PMI basierte auf der Entwicklung einer neuen pathologischen Q-Zacke oder eines neuen Linksschenkelblocks im EKG bis zu 48 Stunden postoperativ. Es wurde eine Inzidenz des PMI von 5,9 % beobachtet. Nach Herzklappenersatz zeigte sich der höchste PMI-Anteil. Als mögliche Ursache wurde das durch Hypertrophie vulnerablere Myokard diskutiert. Postoperativ wurde nach 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden kardiales Troponin I (cTnI), Kreatinkinase (CK) und CK-MB bestimmt. Eine 99. Perzentile ließ sich bedingt durch die geringe Anzahl des PMI nicht definieren, aber eine 95. Perzentile ließ sich bestimmen. Diese ist im Alltag eine nützliche Größe um zu beurteilen, ob es bei einem Patienten zum Auftreten eines PMI gekommen ist und eine notfallmäßige Koronarangiografie und sich daraus ergebende therapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden sollten. In die Interpretation der postoperativen Biomarker-Werte sollten die Operationsart und postoperative Komplikationen einbezogen werden. Die signifikant höchsten cTnI-Werte zeigten sich nach Kombination aus Bypass- und Herzklappeneingriffen. Auch Patienten mit Komplikationen wie Sepsis, Niereninsuffizienz oder Delir zeigten signifikant höhere cTnI-Werte. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hinterwand- und Septumdicke mit cTnI, jedoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Hinterwanddicke und postoperativen CK-MB-Werten gezeigt werden. In der vorliegenden Studie zeigte die CK-MB eine bessere Trennschärfe als cTnI für die Diagnose PMI. Schlussfolgernd nimmt CK-MB noch immer einen Stellenwert in der Diagnostik des PMI ein. Zur exakten Diagnosestellung ist eine eingeschränkte Betrachtung von EKG-Veränderungen und postoperativen Biomarkern nicht ausreichend, sondern eine kombinierte Betrachtung erforderlich.

6 Summary

Perioperative myocardial infarction (PMI) is one of the worst complications in cardiac surgery because of its association with higher morbidity and mortality. The identification is difficult because of the release of biomarkers after cardiac surgery independently of relevant complications. There are no common cut-off-levels for the exact interpretation. The „Third universal definition of myocardial infarction“ gives a cut-off-level more than 10 times of the 99th percentile but it was chosen arbitrarily. Our aim was to identify a useful cut-off-value of cardiac troponin I (cTnI).

We analysed 171 cardiosurgical patients of the University Clinic of Giessen from November 2013 to September 2015 who underwent cardiac surgery. The diagnosis of PMI was based on the development of changes in ECG like left bundle branch or new pathological Q-waves up to 48 hours after surgery.

We found an incidence of PMI of 5,9 %. Patients with valve replacement showed the highest amount of perioperative infarctions. A possible reason is the more vulnerable myocardium caused by hypertrophy. Postoperatively we measured cardiac TnI, creatine kinase (CK) and creatine kinase-MB (CK-MB) after 2, 6, 12, 24 and 48 hours. A 99th percentile could not be determined because of the small number of infarctions. Instead, a 95th percentile was determined. It can be a useful cut-off-level to detect PMI and consequently decide if coronary angiography or other therapeutic interventions are necessary. The interpretation of postoperative biomarker levels should include the type of surgery and postoperative complications. The significantly highest levels of cTnI were shown by the combination of coronary artery bypass graft and valve replacement surgery as well like complications like sepsis, renal failure and delirium. There were no significant correlation between posterior wall thickness or septal thickness and cTnI. But there was a significant correlation between CK-MB and posterior wall thickness.

The present study showed a better selectivity of CK-MB than cTnI for detecting PMI. That is why we conclude that CK-MB still plays a significant role in cardiac surgery postoperatively.

To diagnose a PMI it is recommendable to combine postoperative biomarker levels as well as ECG changes to get a precise diagnosis.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACS	akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
aHT	arterielle Hypertonie
AKZ	Aortenklemmzeit
ASE	American Society of Echocardiography
AUC	area under the curve – engl. Fläche unter der Kurve
CABG	coronary artery bypass grafting -engl. Koronararterien-Bypass-Graft
CASS	Coronary Artery Survival Study
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase-MB
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
cTn	kardiales Troponin
cTnI	kardiales Troponin I
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulationszeit
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FFP	Fresh Frozen Plasma
h	Stunde
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IMA	Arteria mammaria interna
IVS	Intraventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCOS	Low-cardiac-output-syndrom
LIMA	Arteria mammaria, links (auch A. thoracica interna)
LSB	Linksschenkelblock
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVESV	Linksventrikuläre endsystolisches Volumen
LVIDd	Innerer linksventrikuläre diastolischer Durchmesser
LVMI	linksventrikulärer Massenindex
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
McSPI	Multicenter Study of Perioperative Ischemia
PCI	Perkutane Koronarintervention
PMI	Perioperativer Myokardinfarkt
PWT	Posterior wall thickness – engl. Hinterwanddicke
RCX	Ramus circumflexus
RIMA	Arteria mammaria, rechts (auch A. thoracica interna)
ROC	receiver operating characteristic
TK	Thrombozytenkonzentrat
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
WHF	World Heart Foundation

8 Literaturverzeichnis

Adabag, A. Selcuk; Rector, Thomas; Mithani, Salima; Harmala, John; Ward, Herbert B.; Kelly, Rosemary F. et al. (2007): Prognostic significance of elevated cardiac troponin I after heart surgery. *The Annals of thoracic surgery* 83 (5), S. 1744–1750.

Adams, J. E.; Bodor, G. S.; Davila-Roman, V. G.; Delmez, J. A.; Apple, F. S.; Ladenson, J. H.; Jaffe, A. S. (1993a): Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 88 (1), S. 101–106.

Adams, J. E. 3rd; Abendschein, D. R.; Jaffe, A. S. (1993b): Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 88 (2), S. 750–763.

Adams, J. E. 3rd; Sicard, G. A.; Allen, B. T.; Bridwell, K. H.; Lenke, L. G.; Davila-Roman, V. G. et al. (1994): Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *The New England journal of medicine* 330 (10), S. 670–674.

Adams, Jesse E. (2003): The Use of Biomarkers to Provide Diagnostic and Prognostic Information Following Cardiac Surgery. In: Alan H. B. Wu (Hg.): *Cardiac Markers*. Totowa, NJ: Humana Press, S. 111–121.

Antman, E. M.; Tanasijevic, M. J.; Thompson, B.; Schactman, M.; McCabe, C. H.; Cannon, C. P. et al. (1996): Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 335 (18), S. 1342–1349.

Apple, F. S. (2003): Plasma 99th Percentile Reference Limits for Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Mass for Use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology Consensus Recommendations. *Clinical chemistry* 49 (8), S. 1331–1336.

Apple, F. S.; Falahati, A.; Paulsen, P. R.; Miller, E. A.; Sharkey, S. W. (1997): Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clinical chemistry* 43 (11), S. 2047–2051.

Apple, Fred S.; Jaffe, Allan S.; Collinson, Paul; Mockel, Martin; Ordonez-Llanos, Jordi; Lindahl, Bertil et al. (2015): IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clinical biochemistry* 48 (4-5), S. 201–203.

Apple, Fred S.; Jesse, Robert L.; Newby, L. Kristin; Wu, Alan H. B.; Christenson, Robert H. (2007): National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 115 (13), 352-355.

Apple, Fred S.; Ler, Ranka; Murakami, MaryAnn M. (2012): Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clinical chemistry* 58 (11), S. 1574–1581.

Assad-Morell, J. L.; Frye, R. L.; Connolly, D. C.; Gau, G. T.; Pluth, J. R.; Barnhorst, D. A. et al. (1975): Relation of intraoperative or early postoperative transmural myocardial infarction to patency of aortocoronary bypass grafts and to diseased ungrafted coronary arteries. *The American Journal of Cardiology* 35 (6), S. 767–773.

Attarian, D. E.; Jones, R. N.; Currie, W. D.; Hill, R. C.; Sink, J. D.; Olsen, C. O. et al. (1981): Characteristics of chronic left ventricular hypertrophy induced by subcoronary valvular aortic stenosis. II. Response to ischemia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 81 (3), S. 389–395.

Aybek, Tayfun; Risteski, Petar; Miskovic, Aleksandra; Simon, Andreas; Dogan, Selami; Abdel-Rahman, Ulf; Moritz, Anton (2006): Seven years' experience with suture annuloplasty for mitral valve repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 131 (1), S. 99–106.

Baek, Jong Hyun; Han, Sung Sae; Lee, Dong Hyup (2010): Native coronary artery and grafted artery spasm just after coronary artery bypass grafting: a case report. *Journal of Korean medical science* 25 (4), S. 641–643.

Bassan, M. M.; Oatfield, R.; Hoffman, I.; Matloff, J.; Swan, H. J. (1974): New Q waves after aortocoronary bypass surgery. Unmasking of an old infarction. *The New England journal of medicine* 290 (7), S. 349–353.

Bavaria, J. E.; Furukawa, S.; Kreiner, G.; Ratcliffe, M. B.; Streicher, J.; Bogen, D. K.; Edmunds, L. H., JR (1990): Myocardial oxygen utilization after reversible global ischemia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 100 (2), S. 210–220.

Beckmann, Andreas; Funkat, Anne-Kathrin; Lewandowski, Jana; Frie, Michael; Schiller, Wolfgang; Hekmat, Khosro et al. (2014): Cardiac surgery in Germany during 2012: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 62 (1), S. 5–17.

Bignami, Elena; Landoni, Giovanni; Crescenzi, Giuseppe; Gonfalini, Massimiliano; Bruno, Giovanna; Pappalardo, Federico et al. (2009): Role of cardiac biomarkers (troponin I and CK-MB) as predictors of quality of life and long-term outcome after cardiac surgery. *Annals of cardiac anaesthesia* 12 (1), S. 22–26.

Birdi, Inderpaul; Angelini, Gianni D.; Bryan, Alan J. (1997): Biochemical Markers of Myocardial Injury During Cardiac Operations. *The Annals of thoracic surgery* 63 (3), S. 879–884.

Bjursten, Henrik; Al-Rashidi, Faleh; Dardashti, Alain; Bronden, Bjorn; Algotsson, Lars; Ederoth, Per (2013): Risks associated with the transfusion of various blood products in aortic valve replacement. *The Annals of thoracic surgery* 96 (2), S. 494–499.

Bleier, J.; Vorderwinkler, K. P.; Falkensammer, J.; Mair, P.; Dapunt, O.; Puschendorf, B.; Mair, J. (1998): Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clinical chemistry* 44 (9), S. 1912–1918.

Bodor, G. S.; Porterfield, D.; Voss, E. M.; Smith, S.; Apple, F. S. (1995): Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clinical chemistry* 41 (12 Pt 1), S. 1710–1715.

Boisclair, M. D.; Lane, D. A.; Philippou, H.; Sheikh, S.; Hunt, B. (1993): Thrombin production, inactivation and expression during open heart surgery measured by assays for activation fragments including a new ELISA for prothrombin fragment F1 + 2. *Thrombosis and haemostasis* 70 (2), S. 253–258.

Bolli, R. (1990): Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 82 (3), S. 723–738.

- Bone, Roger C.; Balk, Robert A.; Cerra, Frank B.; Dellinger, R. Phillip; Fein, Alan M.; Knaus, William A. et al. (1992): Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 101 (6), S. 1644–1655.
- Braunwald, E.; Kloner, R. A. (1985): Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *The Journal of clinical investigation* 76 (5), S. 1713–1719.
- Brener, Sorin J.; Lytle, Bruce W.; Schneider, Jakob P.; Ellis, Stephen G.; Topol, Eric J. (2002): Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *Journal of the American College of Cardiology* 40 (11), S. 1961–1967.
- Brenot, P.; Mousseaux, E.; Relland, J.; Gaux, J. C. (1988): Kinking of internal mammary grafts: report of two cases and surgical correction. *Catheterization and cardiovascular diagnosis* 14 (3), S. 172–174.
- Brister, S. J.; Ofosu, F. A.; Buchanan, M. R. (1993): Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant? *Thrombosis and haemostasis* 70 (2), S. 259–262.
- Brown, James M.; O'Brien, Sean M.; Wu, Changfu; Sikora, Jo Ann H.; Griffith, Bartley P.; Gammie, James S. (2009): Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 137 (1), S. 82–90.
- Bulkely, B. H.; Hutchins, G. M. (1977): Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation* 56 (6), S. 906–913.
- Buxton, A. E.; Hirshfeld, J. W., JR; Untereker, W. J.; Goldberg, S.; Harken, A. H.; Stephenson, L. W.; Edie, R. N. (1982): Perioperative coronary arterial spasm: long-term follow-up. *The American Journal of Cardiology* 50 (3), S. 444–451.
- Campeau, L. (1976): Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 54 (3), S. 522–523.
- Canadian Cardiovascular Society (1976): Angina pectoris, a CCS Grading Scale. Consensus Conference.

- Carrier, Michel; Pellerin, Michel; Perrault, Louis P.; Solymoss, B.Charles; Pelletier, L.Conrad (2000): Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 69 (2), S. 435–440.
- CASS Investigators (1983): Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 68 (5), S. 939–950.
- Chaitman, B. R.; Alderman, E. L.; Sheffield, L. T.; Tong, T.; Fisher, L.; Mock, M. B. et al. (1983): Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation* 67 (2), S. 302–309.
- Chen-Scarabelli, Carol; Scarabelli, Tiziano (2003): Comparison of troponin T and creatine Kinase-MB fraction in evaluating cardiac patients postoperatively. *Journal of the American College of Cardiology* 41 (6), S. 1065.
- Chin, Calvin W. L.; Shah, Anoop S. V.; McAllister, David A.; Joanna Cowell, S.; Alam, Shirjel; Langrish, Jeremy P. et al. (2014): High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis. *European heart journal* 35 (34), S. 2312–2321.
- Chowdhury, Ujjwal K.; Malik, Vishwas; Yadav, Rakesh; Seth, Sandeep; Ramakrishnan, Lakshmy; Kalaivani, Mani et al. (2008): Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 135 (5), 1110-9, 1119.e1-10.
- Chung, J. H.; Gikakis, N.; Rao, A. K.; Drake, T. A.; Colman, R. W.; Edmunds, L. H. (1996): Pericardial Blood Activates the Extrinsic Coagulation Pathway During Clinical Cardiopulmonary Bypass. *Circulation* 93 (11), S. 2014–2018.
- Collinson, P. O. (1998): Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *European heart journal* 19 Suppl N, 16-24.
- Collinson, Paul O.; Heung, Yen Ming; Gaze, David; Boa, Frances; Senior, Roxy; Christenson, Robert; Apple, Fred S. (2012): Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clinical chemistry* 58 (1), S. 219–225.

- Cosgrave, John; Foley, Brendan; Ho, Emily; Bennett, Kathleen; McGovern, Eilis; Tolan, Michael et al. (2006): Troponin T elevation after coronary bypass surgery: clinical relevance and correlation with perioperative variables. *Journal of cardiovascular medicine* (Hagerstown, Md.) 7 (9), S. 669–674.
- Costa, M. A.; Carere, R. G.; Lichtenstein, S. V.; Foley, D. P.; Valk, V. de; Lindenboom, W. et al. (2001): Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS). *Circulation* 104 (22), S. 2689–2693.
- Croal, Bernard L.; Hillis, Graham S.; Gibson, Patrick H.; Fazal, Mohammed T.; El-Shaifei, Hussein; Gibson, George et al. (2006): Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 114 (14), S. 1468–1475.
- Cullen, Louise; Greenslade, Jaimi H.; Carlton, Edward W.; Than, Martin; Pickering, John W.; Ho, Ariel et al. (2016): Sex-specific versus overall cut points for a high sensitivity troponin I assay in predicting 1-year outcomes in emergency patients presenting with chest pain. *Heart (British Cardiac Society)* 102 (2), S. 120–126.
- Cummins, Bernadette; Auckland, Margaret Lucy; Cummins, Peter (1987): Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *American heart journal* 113 (6), S. 1333–1344.
- Davierwala, Piroze M.; Verevkin, Alexander; Leontyev, Sergey; Misfeld, Martin; Borger, Michael A.; Mohr, Friedrich W. (2013): Impact of expeditious management of perioperative myocardial ischemia in patients undergoing isolated coronary artery bypass surgery. *Circulation* 128 (11 Suppl 1), 226-234.
- Di Lisa, F.; Tullio, R. de; Salamino, F.; Barbato, R.; Melloni, E.; Siliprandi, N. et al. (1995): Specific degradation of troponin T and I by μ -calpain and its modulation by substrate phosphorylation. *Biochem. J.* 308 (1), S. 57–61.
- Diegeler, Anno; Borgermann, Jochen; Kappert, Utz; Breuer, Martin; Boning, Andreas; Ursulescu, Adrian et al. (2013): Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *The New England journal of medicine* 368 (13), S. 1189–1198.
- Dolgin, Martin; Devereaux, Richard B.; Factor, Stephen (1994): Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and vessels. 9. Aufl. Boston: Little Brown.

- Domanski, Michael J.; Mahaffey, Kenneth; Hasselblad, Vic; Brener, Sorin J.; Smith, Peter K.; Hillis, Graham et al. (2011): Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 305 (6), S. 585–591.
- Ebashi, S. (1963): Third component participating in the superprecipitation of 'natural actomyosin'. *Nature* 200, S. 1010.
- Ebashi, S.; Ebashi, F.; Kodama, A. (1967): Troponin as the Ca^{++} -receptive protein in the contractile system. *Journal of biochemistry* 62 (1), S. 137–138.
- Ebashi, S.; Kodama, A. (1966): Interaction of troponin with F-actin in the presence of tropomyosin. *Journal of biochemistry* 59 (4), S. 425–426.
- Ebashi, S.; Kodama, A.; Ebashi, F. (1968): Troponin. I. Preparation and physiological function. *Journal of biochemistry* 64 (4), S. 465–477.
- Eggers, Kai M.; Lind, Lars; Ahlstrom, Hakan; Bjerner, Tomas; Ebeling Barbier, Charlotte; Larsson, Anders et al. (2008): Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *European heart journal* 29 (18), S. 2252–2258.
- Emkanjoo, Zahra; Mirza-Ali, Mansour; Alizadeh, Abolfath; Hosseini, Saied; Jorat, Mohammad Vahid; Nikoo, Mohammad Hossein; Sadr-Ameli, Mohammad Ali (2008): Predictors and frequency of conduction disturbances after open-heart surgery. *Indian pacing and electrophysiology journal* 8 (1), S. 14–21.
- Engoren, Milo; Habib, Robert H.; Hadaway, Jonathan; Zacharias, Anoar; Schwann, Thomas A.; Riordan, Christopher J. et al. (2009): The effect on long-term survival of erythrocyte transfusion given for cardiac valve operations. *The Annals of thoracic surgery* 88 (1), 95-100, 100.e1-3.
- Engoren, Milo; Schwann, Thomas A.; Jewell, Elizabeth; Neill, Sean; Benedict, Patrick; Likosky, Donald S.; Habib, Robert H. (2015): Is transfusion associated with graft occlusion after cardiac operations? *The Annals of thoracic surgery* 99 (2), S. 502–508.
- Eppenberger, H. M.; Dawson, D. M.; Kaplan, N. O. (1967): The comparative enzymology of creatine kinases. I. Isolation and characterization from chicken and rabbit tissues. *The Journal of biological chemistry* 242 (2), S. 204–209.
- Eppenberger, H. M.; Eppenberger, Monika; Richterich, R.; Aebi, H. (1964): The ontogeny of creatine kinase isozymes. *Developmental Biology* 10 (1), S. 1–16.

- Eriksson, Susann; Junikka, Miia; Pettersson, Kim (2004): An interfering component in cardiac troponin I immunoassays-Its nature and inhibiting effect on the binding of antibodies against different epitopes. *Clinical biochemistry* 37 (6), S. 472–480.
- Estafanous, F. G.; Loop, F. D.; Higgins, T. L.; Tekyi-Mensah, S.; Lytle, B. W.; Cosgrove, D. M. 3rd et al. (1998): Increased risk and decreased morbidity of coronary artery bypass grafting between 1986 and 1994. *The Annals of thoracic surgery* 65 (2), S. 383–389.
- Etievent, Joseph-Philippe; Chocron, Sidney; Toubin, Gérard; Taberlet, Christian; Alwan, Kifah; Clement, François et al. (1995): Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *The Annals of thoracic surgery* 59 (5), S. 1192–1194.
- Fellahi, Jean-Luc; Hedoire, Francois; Le Manach, Yannick; Monier, Emmanuel; GUILLOU, Louis; Riou, Bruno (2007): Determination of the threshold of cardiac troponin I associated with an adverse postoperative outcome after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft, valve surgery, and combined cardiac surgery. *Critical care (London, England)* 11 (5), R106.
- Ferguson, T.Bruce; Dziuban, Stanley W.; Edwards, Fred H.; Eiken, Mary C.; Shroyer, A.Laurie W.; Pairolero, Peter C. et al. (2000): The STS National Database. Current changes and challenges for the new millennium. *The Annals of thoracic surgery* 69 (3), S. 680–691.
- Ferguson, T.Bruce; Hammill, Bradley G.; Peterson, Eric D.; DeLong, Elizabeth R.; Grover, Frederick L. (2002): A decade of change—risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990–1999. A report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *The Annals of thoracic surgery* 73 (2), S. 480–489.
- Fernandez-Jimenez, Rodrigo; Silva, Jacobo; Martinez-Martinez, Sara; Lopez-Maderuelo, M. Dolores; Nuno-Ayala, Mario; Garcia-Ruiz, Jose Manuel et al. (2015): Impact of left ventricular hypertrophy on troponin release during acute myocardial infarction: new insights from a comprehensive translational study. *Journal of the American Heart Association* 4 (1), e001218.
- Ferrari, R.; Alfieri, O.; Curello, S.; Ceconi, C.; Cargnoni, A.; Marzollo, P. et al. (1990): Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation* 81 (1), S. 201–211.

Ferrer, M. Irene (1979): Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 8. Aufl. Boston: Little, Brown.

FitzGibbon, G. M.; Keon, W. J. (1987): Atheroembolic perioperative infarction during repeat coronary bypass surgery: angiographic documentation in a survivor. *The Annals of thoracic surgery* 43 (2), S. 218–219.

Force, T.; Hibberd, P.; Weeks, G.; Kemper, A. J.; Bloomfield, P.; Tow, D. et al. (1990): Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation* 82 (3), S. 903–912.

Foster, E. D.; Fisher, L. D.; Kaiser, G. C.; Myers, W. O. (1984): Comparison of operative mortality and morbidity for initial and repeat coronary artery bypass grafting: The Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *The Annals of thoracic surgery* 38 (6), S. 563–570.

Friedrich, Ivar; Simm, Andreas; Kotting, Joachim; Tholen, Frank; Fischer, Burkhard; Silber, Rolf-Edgar (2009): Cardiac surgery in the elderly patient. *Deutsches Arzteblatt international* 106 (25), S. 416–422.

Gerhardt, W.; Katus, H.; Ravkilde, J.; Hamm, C.; Jorgensen, P. J.; Peheim, E. et al. (1991): S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clinical chemistry* 37 (8), S. 1405–1411.

Giuliani, I.; Bertinchant, J. P.; Granier, C.; Laprade, M.; Chocron, S.; Toubin, G. et al. (1999): Determination of cardiac troponin I forms in the blood of patients with acute myocardial infarction and patients receiving crystalloid or cold blood cardioplegia. *Clinical chemistry* 45 (2), S. 213–222.

Goldfarb, Bahnson (1963): Early and late effects on the heart of small amounts of air in the coronary circulation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 46, S. 368–378.

Greaser, M. L.; Gergely, J. (1973): Purification and properties of the components from troponin. *The Journal of biological chemistry* 248 (6), S. 2125–2133.

Grieshaber, P.; Görlach, G.; Niemann, B.; Böning, A.; Trummer, G. (2015): Postoperativ persistierende Myokardischämie nach herzchirurgischen Eingriffen. *Z Herz- Thorax-Gefäßchir* 29 (3), S. 185–193.

Grondin, C. M.; Pomar, J. L.; Hebert, Y.; Bosch, X.; Santos, J. M.; Enjalbert, M.; Campeau, L. (1984): Reoperation in patients with patent atherosclerotic coronary vein grafts. A different approach to a different disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 87 (3), S. 379–385.

Haas, R. C.; Korenfeld, C.; Zhang, Z. F.; Perryman, B.; Roman, D.; Strauss, A. W. (1989): Isolation and characterization of the gene and cDNA encoding human mitochondrial creatine kinase. *The Journal of biological chemistry* 264 (5), S. 2890–2897.

Haggmark, S.; Hohner, P.; Ostman, M.; Friedman, A.; Diamond, G.; Lowenstein, E.; Reiz, S. (1989): Comparison of hemodynamic, electrocardiographic, mechanical, and metabolic indicators of intraoperative myocardial ischemia in vascular surgical patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 70 (1), S. 19–25.

Hamm, C. W. (2002): Cardiac Troponin Elevations in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 106 (23), S. 2871–2872.

Harff, Gottfried A.; Jeurissen, Richard W.M; Dijkstra, Jan B.; Rietjens, Thieu J.M; Schönberger, Jacques P.A.M (1998): Differentiation between transmural perioperative myocardial infarction and subendocardial injury after coronary artery bypass grafting using biochemical tests, elaborated by cluster and discriminant analysis. *Clinica Chimica Acta* 274 (1), S. 29–40.

Harvey, Réjane M. (1973): Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 7. Aufl. Boston: Little, Brown.

Hattori, Kumiko; Ishii, Takeo; Motegi, Takashi; Kusunoki, Yuji; Gemma, Akihiko; Kida, Kozui (2015): Relationship between serum cardiac troponin T level and cardiopulmonary function in stable chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10, S. 309–320.

Hennein, H. A.; Ebba, H.; Rodriguez, J. L.; Merrick, S. H.; Keith, F. M.; Bronstein, M. H. et al. (1994): Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 108 (4), S. 626–635.

- Hess, O. M.; Schneider, J.; Turina, M.; Carroll, J. D.; Rothlin, M.; Krayenbuehl, H. P. (1983): Asymmetric septal hypertrophy in patients with aortic stenosis: an adaptive mechanism or a coexistence of hypertrophic cardiomyopathy? *Journal of the American College of Cardiology* 1 (3), S. 783–789.
- Hessel, M. H. M.; Michielsen, E. C. H. J.; Atsma, D. E.; Schalij, M. J.; van der Valk, E. J. M.; Bax, W. H. et al. (2008): Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Experimental and molecular pathology* 85 (2), S. 90–95.
- Heyndrickx, G. R.; Millard, R. W.; McRitchie, R. J.; Maroko, P. R.; Vatner, S. F. (1975): Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *The Journal of clinical investigation* 56 (4), S. 978–985.
- Hoppe, U. C.; Bohm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H. K.; Osterspey, A. et al. (2005): Guidelines for therapy of chronic heart failure. *Zeitschrift für Kardiologie* 94 (8), S. 488–509.
- Hosono, M.; Suehiro, S.; Shibata, T.; Sasaki, Y.; Kumano, H.; Fujii, H.; Kinoshita, H. (1998): Influence of left ventricular wall thickening on myocardial injury in aortic valve replacement. *Kyobu geka. The Japanese journal of thoracic surgery* 51 (13), S. 1099–1103.
- Hossle, Johann P.; Schlegel, Jörg; Wegmann, Gabriela; Wyss, Markus; Böhlen, Peter; Eppenberger, Hans M. et al. (1988): Distinct tissue specific mitochondrial creatine kinases from chicken brain and striated muscle with a conserved CK framework. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 151 (1), S. 408–416.
- Hove, Michiel ten; Lygate, Craig A.; Fischer, Alexandra; Schneider, Jurgen E.; Sang, A. Elisabeth; Hulbert, Karen et al. (2005): Reduced inotropic reserve and increased susceptibility to cardiac ischemia/reperfusion injury in phosphocreatine-deficient guanine-dinoacetate-N-methyltransferase-knockout mice. *Circulation* 111 (19), S. 2477–2485.
- Hueb, Whady; Gersh, Bernard J.; Alves da Costa, Leandro Menezes; Costa Oikawa, Fernando Teiichi; Vieira de Melo, Rodrigo Morel; Rezende, Paulo Cury et al. (2016): Accuracy of Myocardial Biomarkers in the Diagnosis of Myocardial Infarction After Revascularization as Assessed by Cardiac Resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *The Annals of thoracic surgery* 101 (6), S. 2202–2208.

Iturra, Sebastian A.; Suri, Rakesh M.; Greason, Kevin L.; Stulak, John M.; Burkhart, Harold M.; Dearani, Joseph A.; Schaff, Hartzell V. (2014): Outcomes of surgical aortic valve replacement in moderate risk patients: implications for determination of equipoise in the transcatheter era. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 147 (1), S. 127–132.

Jacobs, H.; Heldt, H. W.; Klingenberg, M. (1964): High activity of creatine kinase in mitochondria from muscle and brain and evidence for a separate mitochondrial isoenzyme of creatine kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 16 (6), S. 516–521.

Jaffe, A. S.; Ravkilde, J.; Roberts, R.; Naslund, U.; Apple, F. S.; Galvani, M.; Katus, H. (2000): It's Time for a Change to a Troponin Standard. *Circulation* 102 (11), S. 1216–1220.

Jaffe, Allan S.; Babuin, Luciano; Apple, Fred S. (2006): Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *Journal of the American College of Cardiology* 48 (1), S. 1–11.

Jain, U.; Laflamme, C. J.; Aggarwal, A.; Ramsay, J. G.; Comunale, M. E.; Ghoshal, S. et al. (1997): Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. A multicenter study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology* 86 (3), S. 576–591.

Jain, Uday (1992): Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 6 (5), S. 612–623.

Januzzi, James L.; Lewandrowski, Kent; MacGillivray, Thomas E.; Newell, John B.; Kathiresan, Sekar; Servoss, Stephen J.; Lee-Lewandrowski, Elizabeth (2002): A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 39 (9), S. 1518–1523.

Jorgensen, Peter Hartmund; Nybo, Mads; Jensen, Marianne Kjaer; Mortensen, Poul Erik; Poulsen, Tina Svenstrup; Diederichsen, Axel Cosmus Pyndt; Mickley, Hans (2014): Optimal cut-off value for cardiac troponin I in ruling out Type 5 myocardial infarction. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 18 (5), S. 544–550.

- Kahn, J. K.; Rutherford, B. D.; McConahay, D. R.; Giorgi, L. V.; Johnson, W. L.; Shimshak, T. M.; Hartzler, G. O. (1990): Early postoperative balloon coronary angioplasty for failed coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology* 66 (12), S. 943–946.
- Karsner, H. T.; Dwyer, J. E. (1916): Studies in Infarction: IV. Experimental bland Infarction of the Myocardium, Myocardial Regeneration and Cicatrization. *The Journal of medical research* 34 (1), 21-41.
- Katrunkha, A. G.; Bereznikova, A. V.; Esakova, T. V.; Pettersson, K.; Lovgren, T.; Severina, M. E. et al. (1997): Troponin I is released in bloodstream of patients with acute myocardial infarction not in free form but as complex. *Clinical chemistry* 43 (8 Pt 1), S. 1379–1385.
- Katus, H. A.; Schoeppenthau, M.; Tanzeem, A.; Bauer, H. G.; Saggau, W.; Diederich, K. W. et al. (1991a): Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *British heart journal* 65 (5), S. 259–264.
- Katus, Hugo A.; Remppis, Andrew; Scheffold, Thomas; Diederich, Klaus W.; Kuebler, Wolfgang (1991b): Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 67 (16), S. 1360–1367.
- Keller, Till; Zeller, Tanja; Peetz, Dirk; Tzikas, Stergios; Roth, Alexander; Czyz, Ewa et al. (2009): Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 361 (9), S. 868–877.
- Keon, W. J.; Heggveit, H. A.; Leduc, J. (1982): Perioperative myocardial infarction caused by atheroembolism. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 84 (6), S. 849–855.
- Koch, Colleen Gorman; Li, Liang; Duncan, Andra I.; Mihaljevic, Tomislav; Loop, Floyd D.; Starr, Norman J.; Blackstone, Eugene H. (2006): Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *The Annals of thoracic surgery* 81 (5), S. 1650–1657.
- Koning, J.; Withagen, A.; Dallinga, R.; Jansen, W. J. B. (2002): Das koronare Stealsyndrom. *Gefäßchirurgie* 7 (3), S. 156–158.

Kossmann, Charles E. (1964): Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart diseases of the heart and vessels. 6. Aufl. Boston: Little Brown.

Koyanagi, S.; Eastham, C. L.; Harrison, D. G.; Marcus, M. L. (1982): Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation research* 50 (1), S. 55–62.

Kuby, S. A.; Noda L.; Lardy H.A. (1954): Adenosinetriphosphate-creatine transphosphorylase. I. Isolation of the crystalline enzyme from rabbit muscle. *The Journal of biological chemistry* 209 (1), S. 191–201.

Landoni, Giovanni; Biondi-Zoccai, Giuseppe G. L.; Zangrillo, Alberto; Bignami, Elena; D'Avolio, Stefania; Marchetti, Chiara et al. (2007): Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 21 (4), S. 502–511.

Lang, Roberto M.; Badano, Luigi P.; Mor-Avi, Victor; Afilalo, Jonathan; Armstrong, Anderson; Ernande, Laura et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 28 (1), 1-39.e14.

Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A. et al. (2006): Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 7 (2), S. 79–108.

Larue, C.; Calzolari, C.; Bertinchant, J. P.; Leclercq, F.; Grolleau, R.; Pau, B. (1993): Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clinical chemistry* 39 (6), S. 972–979.

Lasocki, Sigismond; Provenchere, Sophie; Benessiano, Joelle; Vicaut, Eric; Lecharny, Jean-Baptiste; Desmonts, Jean-Marie et al. (2002): Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 97 (2), S. 405–411.

- Lee, Chee-Hoon; Ju, Min Ho; Kim, Joon Bum; Chung, Cheol Hyun; Jung, Sung Ho; Choo, Suk Jung; Lee, Jae Won (2014): Myocardial injury following aortic valve replacement for severe aortic stenosis: risk factor of postoperative myocardial injury and its impact on long-term outcomes. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 47 (3), S. 233–239.
- Lee, M. E.; Sethna, D. H.; Conklin, C. M.; Shell, W. E.; Matloff, J. M.; Gray, R. J. (1983): CK-MB release following coronary artery bypass grafting in the absence of myocardial infarction. *The Annals of thoracic surgery* 35 (3), S. 277–279.
- Lemmer, John H.; Kirsh, Marvin M. (1988): Coronary Artery Spasm Following Coronary Artery Surgery. *The Annals of thoracic surgery* 46 (1), S. 108–115.
- Leontyev, Sergey; Borger, Michael A.; Legare, Jean-Francois; Merk, Denis; Hahn, Jochen; Seeburger, Joerg et al. (2012): Iatrogenic type A aortic dissection during cardiac procedures: early and late outcome in 48 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 41 (3), S. 641–646.
- Liu, Kuang-Yu; Muehlschlegel, Jochen D.; Perry, Tjorvi E.; Fox, Amanda A.; Collard, Charles D.; Body, Simon C.; Shernan, Stanton K. (2010): Common genetic variants on chromosome 9p21 predict perioperative myocardial injury after coronary artery bypass graft surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 139 (2), 483–488.
- Lohmann, K. (1934): Über den Chemismus der Muskelkontraktion. *Naturwissenschaften* 22 (22-24), S. 409–411.
- Mahaffey, Kenneth W.; Roe, Matthew T.; Kilaru, Rakhi; Alexander, John H.; van de Werf, Frans; Califf, Robert M. et al. (2007): Creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass grafting surgery in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes predict worse outcomes: results from four large clinical trials. *European heart journal* 28 (4), S. 425–432.
- Mair, J.; Artner-Dworzak, E.; Dienstl, A.; Lechleitner, P.; Morass, B.; Smidt, J. et al. (1991a): Early detection of acute myocardial infarction by measurement of mass concentration of creatine kinase-MB. *The American Journal of Cardiology* 68 (17), S. 1545–1550.

Mair, J.; Larue, C.; Mair, P.; Balogh, D.; Calzolari, C.; Puschendorf, B. (1994): Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clinical chemistry* 40 (11 Pt 1), S. 2066–2070.

Mair, J.; Wieser, C.; Seibt, I.; Arther-Dworzak, E.; Furtwangler, W.; Waldenberger, F. et al. (1991b): Troponin T to diagnose myocardial infarction in bypass surgery. *Lancet* (London, England) 337 (8738), S. 434–435.

Mangano, Dennis T. (2002): Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *The New England journal of medicine* 347 (17), S. 1309–1317.

Marcus, M. L.; Doty, D. B.; Hiratzka, L. F.; Wright, C. B.; Eastham, C. L. (1982): Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *The New England journal of medicine* 307 (22), S. 1362–1366.

Martinez-Comendador, Jose; Castano, Mario; Mosquera, Ignacio; Plana, Jesus Gomez; Gualis, Javier; Martin, Carlos Esteban; Mencia, Pilar (2011): Cryoablation of atrial fibrillation in cardiac surgery: outcomes and myocardial injury biomarkers. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 25 (6), S. 1030–1035.

Mastro, Florinda; Guida, Pietro; Scarscia, Giuseppe; Rotunno, Crescenzia; Amorese, Lilla; Carrozzo, Alessandro et al. (2015): Cardiac troponin I and creatine kinase-MB release after different cardiac surgeries. *Journal of cardiovascular medicine* (Hagerstown, Md.) 16 (6), S. 456–464.

McGregor, C. G.; MacLeod, M. D.; Muir, A. L.; Smith, A. F.; Hannan, W. J.; Miller, H. C. (1984): Myocardial infarction related to valve replacement surgery. *Heart* 51 (6), S. 612–617.

McKie, Paul M.; Heublein, Denise M.; Scott, Christopher G.; Gantzer, Mary Lou; Mehta, Ramila A.; Rodeheffer, Richard J. et al. (2013): Defining high-sensitivity cardiac troponin concentrations in the community. *Clinical chemistry* 59 (7), S. 1099–1107.

McLaurin, M. D.; Apple, F. S.; Voss, E. M.; Herzog, C. A.; Sharkey, S. W. (1997): Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clinical chemistry* 43 (6 Pt 1), S. 976–982.

Mehta, R. H.; Bruckman, D.; Das, S.; Tsai, T.; Russman, P.; Karavite, D. et al. (2001): Implications of increased left ventricular mass index on in-hospital outcomes in patients undergoing aortic valve surgery. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 122 (5), S. 919–928.

Merkus, D.; Vergroesen, I.; Hiramatsu, O.; Tachibana, H.; Nakamoto, H.; Toyota, E. et al. (2001): Stenosis differentially affects subendocardial and subepicardial arterioles in vivo. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 280 (4), H1674-82.

Mills, N. L.; Ochsner, J. L. (1976): Valvulotomy of valves in the saphenous vein graft before coronary artery bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 71 (6), S. 878–879.

Mills, Nicholas L.; Churchhouse, Antonia M. D.; Lee, Kuan Ken; Anand, Atul; Gamble, David; Shah, Anoop S. V. et al. (2011): Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 305 (12), S. 1210–1216.

Mohammed, Asim A.; Agnihotri, Arvind K.; van Kimmenade, Roland R J; Martinez-Rumayor, Abelardo; Green, Sandy M.; Quiroz, Rene; Januzzi, James L. (2009): Prospective, comprehensive assessment of cardiac troponin T testing after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 120 (10), S. 843–850.

Morin, D.; Fischer, A. P.; Sohl, B. E.; Sadeghi, H. (1982): Iatrogenic myocardial infarction. A possible complication of mitral valve surgery related to anatomical variation of the circumflex coronary artery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 30 (3), S. 176–179.

Morrow, David A.; Cannon, Christopher P.; Jesse, Robert L.; Newby, L. Kristin; Ravkilde, Jan; Storrow, Alan B. et al. (2007): National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 115 (13), e356-75.

Moussa, Issam D.; Klein, Lloyd W.; Shah, Binita; Mehran, Roxana; Mack, Michael J.; Brilakis, Emmanouil S. et al. (2013): Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *Journal of the American College of Cardiology* 62 (17), S. 1563–1570.

Moussa, Issam D.; Klein, Lloyd W.; Shah, Binita; Mehran, Roxana; Mack, Michael J.; Brilakis, Emmanouil S. et al. (2014): Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *Catheterization and cardiovascular interventions* : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions 83 (1), S. 27–36.

Muehlschlegel, Jochen D.; Perry, Tjorvi E.; Liu, Kuang-Yu; Nascimben, Luigino; Fox, Amanda A.; Collard, Charles D. et al. (2009): Troponin is superior to electrocardiogram and creatinine kinase MB for predicting clinically significant myocardial injury after coronary artery bypass grafting. *European heart journal* 30 (13), S. 1574–1583.

Natsuaki, M.; Itoh, T.; Okazaki, Y.; Rikitake, K.; Ohtubo, S.; Furukawa, K. (2004): Risk factors associated with perioperative myocardial damage in patients with severe aortic stenosis. *The Journal of cardiovascular surgery* 45 (3), S. 271–277.

Naunheim, K. S.; Fiore, A. C.; Wadley, J. J.; McBride, L. R.; Kanter, K. R.; Pennington, D. G. et al. (1988): The changing profile of the patient undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 11 (3), S. 494–498.

Nayler, W. G. (1981): The role of calcium in the ischemic myocardium. *The American journal of pathology* 102 (2), S. 262–270.

Novack, Victor; Pencina, Michael; Cohen, David J.; Kleiman, Neal S.; Yen, Chen-Hsing; Saucedo, Jorge F. et al. (2012): Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Archives of internal medicine* 172 (6), S. 502–508.

Obarski, Timothy P.; Loop, Floyd D.; Cosgrove, Delos M.; Lytle, Bruce W.; Stewart, William J. (1990): Frequency of acute myocardial infarction in valve repairs versus valve replacement for pure mitral regurgitation. *The American Journal of Cardiology* 65 (13), S. 887–890.

Olivieri, Fabiola; Galeazzi, Roberta; Giavarina, Davide; Testa, Roberto; Abbatecola, Angela Marie; Ceka, Artan et al. (2012): Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mechanisms of ageing and development* 133 (5), S. 300–305.

Onorati, Francesco; Feo, Marisa de; Mastroberto, Pasquale; Cristodoro, Lucia; Pezzo, Francesco; Renzulli, Attilio; Cotrufo, Maurizio (2005): Determinants and prognosis of

myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery* 79 (3), S. 837–845.

Orsinell, David A.; Aurigemma, Gerard P.; Battista, Stephen; Krendel, Steven; Gaasch, William H. (1993): Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 22 (6), S. 1679–1683.

Panetta, D.; Wong, C. C.; Dugdale, L. M.; Wan, A. T.; Stirling, G. R.; Anderson, S. T.; Pitt, A. (1979): Myocardial infarct imaging after cardiac surgery. *The Australian and New Zealand journal of surgery* 49 (2), S. 228–235.

Panteghini, M.; Apple, F. S.; Christenson, R. H.; Dati, F.; Mair, J.; Wu, A. H. (1999): Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. IFCC Scientific Division, Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. International Federation of Clinical Chemistry. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 37 (6), S. 687–693.

Panteghini, Mauro (2003): Standardization of Cardiac Markers. In: Alan H. B. Wu (Hg.): *Cardiac Markers*. Totowa, NJ: Humana Press, S. 213–229.

Paparella, Domenico; Cappabianca, Giangiuseppe; Visicchio, Giuseppe; Galeone, Antonella; Marzovillo, Angelo; Gallo, Nunzio et al. (2005): Cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting operation: effects on operative and midterm survival. *The Annals of thoracic surgery* 80 (5), S. 1758–1764.

Paparella, Domenico; Guida, Pietro; Caparrotti, Sergio; Fanelli, Vitantonio; Martinelli, Gianluca; Mazzei, Valerio et al. (2014): Myocardial damage influences short- and mid-term survival after valve surgery: a prospective multicenter study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 148 (5), 2373-2379.e1.

Pardee, Harold E. B. (1928): *Criteria for the classification & diagnosis of heart disease*. New York: Hoeber.

Pardee, Harold E. B. (1939): *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart by the Criteria Committee of the New York Heart Association*. 4. Aufl. New York: [s. n.].

Pegg, Tammy J.; Maunsell, Zoe; Karamitsos, Theodoros D.; Taylor, Richard P.; James, Tim; Francis, Jane M. et al. (2011): Utility of cardiac biomarkers for the diagnosis of

type V myocardial infarction after coronary artery bypass grafting: insights from serial cardiac MRI. *Heart (British Cardiac Society)* 97 (10), S. 810–816.

Peivandi, Ali Asghar; Dahm, Manfred; Opfermann, Ulrich Tim; Peetz, Dirk; Doerr, Felix; Loos, Anja; Oelert, Hellmut (2004): Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz* 29 (7), S. 658–664.

Perrotti, Andrea; Luporsi, Paul; Durst, Camille; Vernerey, Dewi; Chocron, Sidney (2015): Early detection of asymptomatic bypass graft abnormalities using a cardiac troponin I ratio following coronary artery bypass surgery. *Journal of cardiac surgery* 30 (4), S. 319–323.

Peyton, R. B.; Jones, R. N.; Attarian, D.; Sink, J. D.; van Trigt, P.; Currie, W. D.; Wechsler, A. S. (1982): Depressed high-energy phosphate content in hypertrophied ventricles of animal and man: the biologic basis for increased sensitivity to ischemic injury. *Annals of surgery* 196 (3), S. 278–284.

Pifarré, Roque; Grieco, John; Sullivan, Henry J.; Scanlon, Patrick J.; Johnson, Sarah A.; Gunnar, Rolf M. (1980): Coronary Embolism. Surgical Management. *The Annals of thoracic surgery* 30 (6), S. 564–568.

Podgoreanu, M. V.; White, W. D.; Morris, R. W.; Mathew, J. P.; Stafford-Smith, M.; Welsby, I. J. et al. (2006): Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation* 114 (1 Suppl), I275–81.

Ponikowski, Piotr; Voors, Adriaan A.; Anker, Stefan D.; Bueno, Hector; Cleland, John G. F.; Coats, Andrew J. S. et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* 37 (27), S. 2129–2200.

Pretto, Pericles; Martins, Gerez Fernandes; Biscaro, Andressa; Kruczan, Dany David; Jessen, Barbara (2015): Perioperative myocardial infarction in patients undergoing myocardial revascularization surgery. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular* 30 (1), S. 49–54.

- Prineas, Ronald J.; Crow, Richard S.; Zhang, Zhu-Ming (2010): The Minnesota code manual of electrocardiographic findings. Including measurement and comparison with the Novacode ; standards and procedures for ECG measurement in epidemiologic and clinical trials. 2. Aufl. London: Springer.
- Prontera, Concetta; Fortunato, Antonio; Storti, Simona; Mercuri, Antonella; Longom-bardo, Giovanni; Zucchelli, Gian Carlo et al. (2007): Evaluation of analytical perfor-mance of the Siemens ADVIA TnI ultra immunoassay. *Clinical chemistry* 53 (9), S. 1722–1723.
- Ramlawi, Basel; Feng, Jun; Mieno, Shigetoshi; Szabo, Csaba; Zsengeller, Zsuzsanna; Clements, Richard et al. (2006): Indices of apoptosis activation after blood cardioplegia and cardiopulmonary bypass. *Circulation* 114 (1 Suppl), I257-63.
- Ramsay, James; Shernan, Stanton; Fitch, Jane; Finnegan, Paul; Todaro, Thomas; Fil-loon, Thomas; Nussmeier, Nancy A. (2005): Increased creatine kinase MB level pre-dicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 129 (2), S. 300–306.
- Rasmussen, C. (1997): Significance and management of early graft failure after coronary artery bypass grafting Feasibility and results of acute angiography and re-re-vascularization. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 12 (6), S. 847–852.
- Reichlin, Tobias; Hochholzer, Willibald; Bassetti, Stefano; Steuer, Stephan; Stelzig, Claudia; Hartwiger, Sabine et al. (2009): Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *The New England journal of medicine* 361 (9), S. 858–867.
- Remppis, A.; Scheffold, T.; Greten, J.; Haass, M.; Greten, T.; Kubler, W.; Katus, H. A. (1995): Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ische-mia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *Journal of molecular and cel-lular cardiology* 27 (2), S. 793–803.
- Ricchiuti, V.; Voss, E. M.; Ney, A.; Odland, M.; Anderson, P. A.; Apple, F. S. (1998): Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clinical chemistry* 44 (9), S. 1919–1924.

- Roques, F. (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery. Analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 15 (6), S. 816–823.
- Roques, F.; Nashef, S. A.; Michel, P.; Gauducheau, E.; Vincentiis, C. de; Baudet, E. et al. (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 15 (6), 816-22; discussion 822-3.
- Rovai, Daniele; Demaria, Anthony N.; Maffei, Stefano; Terrazzi, Marco; Baroni, Monica; Paoli, Fabrizio et al. (1995): Gaseous coronary embolism as a cause of myocardial ischemia during coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology* 75 (4), S. 282–285.
- Saks, V. A.; Chernousova, G. B.; Voronkov, I. I.; Smirnov, V. N.; Chazov, E. I. (1974): Study of energy transport mechanism in myocardial cells. *Circulation research* 35 Suppl 3, S. 138–149.
- Sarko, John; Pollack, Charles V. (2002): Cardiac troponins. *The Journal of Emergency Medicine* 23 (1), S. 57–65.
- Sasayama, S.; Ross, J.; Franklin, D.; Bloor, C. M.; Bishop, S.; Dilley, R. B. (1976): Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circulation research* 38 (3), S. 172–178.
- Schmid, C.; Heublein, B.; Reichelt, S.; Borst, H. G. (1990): Steal phenomenon caused by a parallel branch of the internal mammary artery. *The Annals of thoracic surgery* 50 (3), S. 463–464.
- Schnyder, T.; Engel, A.; Lustig, A.; Wallimann, T. (1988): Native mitochondrial creatine kinase forms octameric structures. II. Characterization of dimers and octamers by ultracentrifugation, direct mass measurements by scanning transmission electron microscopy, and image analysis of single mitochondrial creatine kinase octamers. *The Journal of biological chemistry* 263 (32), S. 16954–16962.
- Schofer, N.; Hamm, C.; Katus, H. A.; Kelm, M.; Blankenberg, S. (2014): Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. *Kardiologie* 8 (1), S. 65–71.

Scholte, H. R.; Weijers, P. J.; Wit-Peeters, E. M. (1973): The localization of mitochondrial creatine kinase, and its use for the determination of the sidedness of submitochondrial particles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 291 (3), S. 764–773.

Schumann, Gerhard; Bonora, Roberto; Ceriotti, Ferruccio; Clerc-Renaud, Pascale; Ferrero, Carlo A.; Ferard, Georges et al. (2002): IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 2. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of creatine kinase. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 40 (6), S. 635–642.

Sharma, S.; Jackson, P. G.; Makan, J. (2004): Cardiac troponins. *Journal of clinical pathology* 57 (10), S. 1025–1026.

Shave, Robert; Dawson, Ellen; Whyte, Gregory; George, Keith; Ball, Derek; Collinson, Paul; Gaze, David (2002): The cardiospecificity of the third-generation cTnT assay after exercise-induced muscle damage. *Medicine and science in sports and exercise* 34 (4), S. 651–654.

Siemens Healthcare Diagnostics (2011): ADVIA Centaur- und ADVIA Centaur XP-Systeme. Immunoassay Systems.

Sink, J. D.; Pellom, G. L.; Currie, W. D.; Hill, R. C.; Olsen, C. O.; Jones, R. N.; Wechsler, A. S. (1981): Response of hypertrophied myocardium to ischemia: correlation with biochemical and physiological parameters. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 81 (6), S. 865–872.

Slogoff, S.; Keats, A. S. (1985): Does perioperative myocardial ischemia lead to postoperative myocardial infarction? *Anesthesiology* 62 (2), S. 107–114.

Sobel, B. (1972): An isoenzyme of creatine phosphokinase associated with rabbit heart mitochondria. *Journal of molecular and cellular cardiology* 4 (4), S. 367–380.

Søraas, Camilla Lund; Friis, Charlotte; Engebretsen, Kristin Victoria Tunheim; Sandvik, Leiv; Kjeldsen, Sverre Erik; Tønnessen, Theis (2012): Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *American heart journal* 164 (5), S. 779–785.

Spodick, D. H. (1973): Diagnostic electrocardiographic sequences in acute pericarditis. Significance of PR segment and PR vector changes. *Circulation* 48 (3), S. 575–580.

Steinberg, J. B.; Kapelanski, D. P.; Olson, J. D.; Weiler, J. M. (1993): Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 106 (6), S. 1008–1016.

Steuer, Johnny; Bjerner, Tomas; Duvernoy, Olov; Jideus, Lena; Johansson, Lars; Ahlstrom, Hakan et al. (2004): Visualisation and quantification of peri-operative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *European heart journal* 25 (15), S. 1293–1299.

Still, Robert J.; Hilgenberg, Alan D.; Akins, Cary W.; Daggett, Willard M.; Buckley, Mortimer J. (1992): Intraoperative aortic dissection. *The Annals of thoracic surgery* 53 (3), S. 374–380.

Surgenor, Stephen D.; Kramer, Robert S.; Olmstead, Elaine M.; Ross, Cathy S.; Sellke, Frank W.; Likosky, Donald S. et al. (2009): The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesthesia and analgesia* 108 (6), S. 1741–1746.

Szasz, G.; Gruber, W.; Bernt, E. (1976): Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions. *Clinical chemistry* 22 (5), S. 650–656.

Tate, Jillian R.; Heathcote, David; Rayfield, John; Hickman, Peter E. (1999): The lack of standardization of cardiac troponin I assay systems. *Clinica Chimica Acta* 284 (2), S. 141–149.

The Multicenter Study Of Perioperative Research Group. (1995): Effects of acadesine on the incidence of myocardial infarction and adverse cardiac outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 83 (4), S. 658–673.

Thielmann, Matthias; Massoudy, Parwis; Marggraf, Gunter; Knipp, Stephan; Schmermund, Axel; Piotrowski, Jarowit et al. (2004): Role of troponin I, myoglobin, and creatine kinase for the detection of early graft failure following coronary artery bypass grafting. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 26 (1), S. 102–109.

Thielmann, Matthias; Massoudy, Parwis; Schmermund, Axel; Neuhauser, Markus; Marggraf, Gunter; Kamler, Markus et al. (2005): Diagnostic discrimination between graft-related and non-graft-related perioperative myocardial infarction with cardiac troponin I after coronary artery bypass surgery. *European heart journal* 26 (22), S. 2440–2447.

Thygesen, Kristian; Alpert, Joseph S.; Antman, E. M. (2000): Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *European heart journal* 21 (18), S. 1502–1513.

Thygesen, Kristian; Alpert, Joseph S.; Jaffe, Allan S.; Simoons, Maarten L.; Chaitman, Bernard R.; White, Harvey D. et al. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 33 (20), S. 2551–2567.

Thygesen, Kristian; Alpert, Joseph S.; White, Harvey D. (2007): Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal* 28 (20), S. 2525–2538.

Turillazzi, Emanuela; Di Giammarco, Gabriele; Neri, Margherita; Bello, Stefania; Riezzo, Irene; Fineschi, Vittorio (2011): Coronary ostia obstruction after replacement of aortic valve prosthesis. *Diagnostic pathology* 6, S. 72.

Tzimas, P. G.; Millionis, H. J.; Arnaoutoglou, H. M.; Kalantzi, K. J.; Pappas, K.; Karfis, E. et al. (2008): Cardiac troponin I versus creatine kinase-MB in the detection of postoperative cardiac events after coronary artery bypass grafting surgery. *The Journal of cardiovascular surgery* 49 (1), S. 95–101.

Vaidya, H. C.; Maynard, Y.; Dietzler, D. N.; Ladenson, J. H. (1986): Direct measurement of creatine kinase-MB activity in serum after extraction with a monoclonal antibody specific to the MB isoenzyme. *Clinical chemistry* 32 (4), S. 657–663.

van Gaal, William J.; Arnold, Jayanth R.; Testa, Luca; Karamitsos, Theo; Lim, Chris C. S.; Ponnuthurai, Francis A. et al. (2011): Myocardial injury following coronary artery surgery versus angioplasty (MICASA): a randomised trial using biochemical markers and cardiac magnetic resonance imaging. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 6 (6), S. 703–710.

van Geene, Yvette; van Swieten, Henri A.; Noyez, Luc (2010): Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 10 (3), S. 413–416.

Vatner, D. E.; Ingwall, J. S. (1984): Effects of Moderate Pressure Overload Cardiac Hypertrophy on The Distribution of Creatine Kinase Isozymes. *Experimental Biology and Medicine* 175 (1), S. 5–9.

- Vermes, Emmanuelle; Mesguich, Martine; Houel, Rémi; Soustelle, Céline; Le Besnerais, Paul; Hillion, Marie-Line; Loisan, Daniel (2000): Cardiac troponin I release after open heart surgery. A marker of myocardial protection? *The Annals of thoracic surgery* 70 (6), S. 2087–2090.
- Vikenes, Kjell; Andersen, Knut S.; Melberg, Tor; Farstad, Mikael; Nordrehaug, Jan Erik (2010): Long-term prognostic value of cardiac troponin I and T versus creatine kinase-MB mass after cardiac surgery in low-risk patients with stable symptoms. *The American Journal of Cardiology* 106 (6), S. 780–786.
- Wang, W. (2002): Intracellular Action of Matrix Metalloproteinase-2 Accounts for Acute Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *Circulation* 106 (12), S. 1543–1549.
- Warner, C. D.; Weintraub, W. S.; Craver, J. M.; Jones, E. L.; Gott, J. P.; Guyton, R. A. (1997): Effect of Cardiac Surgery Patient Characteristics on Patient Outcomes From 1981 Through 1995. *Circulation* 96 (5), S. 1575–1579.
- WHO (1979): Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 59 (3), S. 607–609.
- WHO (2000): Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization.
- Wilkinson, J. M. (1980): Troponin C from rabbit slow skeletal and cardiac muscle is the product of a single gene. *European journal of biochemistry / FEBS* 103 (1), S. 179–188.
- Wilkinson, J. M.; Grand, R. J. (1978): Comparison of amino acid sequence of troponin I from different striated muscles. *Nature* 271 (5640), S. 31–35.
- Wu, A. H.; Feng, Y. J.; Moore, R.; Apple, F. S.; McPherson, P. H.; Buechler, K. F.; Boddor, G. (1998): Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clinical chemistry* 44 (6 Pt 1), S. 1198–1208.
- Yancy, Clyde W.; Jessup, Mariell; Bozkurt, Biykem; Butler, Javed; Casey, Donald E., JR; Colvin, Monica M. et al. (2016): 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New

Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology* 68 (13), S. 1476–1488.

Yancy, Clyde W.; Jessup, Mariell; Bozkurt, Biykem; Butler, Javed; Casey, Donald E., JR; Drazner, Mark H. et al. (2013): 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 62 (16), e147-239.

Yates, J. D.; Kirsh, M. M.; Sodeman, T. M.; Walton, J. A., JR; Brymer, J. F. (1974): Coronary ostial stenosis, a complication of aortic valve replacement. *Circulation* 49 (3), S. 530–534.

Ye, Y.; Wang, C.; Zhang, J.; Cho, Y. K.; Gong, G.; Murakami, Y.; Bache, R. J. (2001): Myocardial creatine kinase kinetics and isoform expression in hearts with severe LV hypertrophy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 281 (1), H376-86.

Zentrallabor Uniklinikum Gießen (2012): Standardarbeitsanweisung: Troponin I - Bestimmung am ADVIA Centaur. TNI-KChem-METH-11444 V-3. Unter Mitarbeit von Vielhaber T, Piwek K, Speth M.

Zentrallabor Uniklinikum Gießen (2013a): Standardarbeitsanweisung: Creatinkinase (CK) am ADVIA 1800. CK-KChem-METH-11501 V-1. Unter Mitarbeit von Poensgen B, Lauer S, Speth M.

Zentrallabor Uniklinikum Gießen (2013b): Standardarbeitsanweisung: Creatinkinase - MB (CKMB) am ADVIA 1800. CKMB-KChem-METH-11500 V-1. Unter Mitarbeit von Poensgen B, Lauer S, Speth M.

Zilla, P.; Fasol, R.; Groscurth, P.; Klepetko, W.; Reichenspurner, H.; Wolner, E. (1989): Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 97 (3), S. 379–388.

9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Aufbaus des Aktin-Filaments.....	10
Abb. 2: 16-Segment-Modell des linken Ventrikels nach ASE, kurze Achse.....	19
Abb. 3: NYHA-Stadium, Gesamtkollektiv	27
Abb. 4: CCS-Klassifikation, Gesamtkollektiv	28
Abb. 5: Anzahl der betroffenen Koronargefäße im Gesamtkollektiv	29
Abb. 6: Art der kardialen Operation nach Gruppen	32
Abb. 7: Boxplots der extrakorporalen Zirkulationszeit nach Gruppen	34
Abb. 8: Boxplots der Aortenklemmzeit nach Gruppen.....	34
Abb. 9: Boxplots der Beatmungsdauer nach Gruppen.....	35
Abb. 10: Boxplots der verabreichten Transfusionen intraoperativ	38
Abb. 11: Boxplots der Transfusionen über den gesamten stationären Aufenthalt.....	39
Abb. 12: Krankenhaus-Mortalität nach Gruppen.....	40
Abb. 13: Boxplots der maximalen cTnI-Werte im Vergleich der Gruppen.....	42
Abb. 14: Boxplot der maximalen cTnI-Werte der Patienten ohne PMI.....	42
Abb. 15: Boxplots der maximalen CK-MB-Werte	43
Abb. 16: Boxplots der maximalen CK-Werte.....	44
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der maximalen cTnI-Werte der Patienten ohne PMI....	45
Abb. 18: Mittelwerte von Troponin I nach 2 h, 12 h, 24 h und 48 h postoperativ.....	46
Abb. 19: Mittelwerte der CK-MB nach 2 h, 12 h, 24 h und 48 h postoperativ.....	47
Abb. 20: ROC-Analyse für cTnI und CK-MB für die Diagnose PMI	48
Abb. 21: Boxplots der linksventrikulären Ejektionsfraktion prä- und postoperativ	55
Abb. 22: Boxplots der prä- und postoperativen Hinterwanddicke.....	56

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des ACS nach Neudefinition der ESC und ACC von 2000.....	3
Tabelle 2: Klassifikation des Myokardinfarkts	3
Tabelle 3: Diagnosekriterien des MI Typ 1 und 2	4
Tabelle 4: Wandbewegungsstörungen und vergebene Punktzahl nach ASE	19
Tabelle 5: Kriterien zur Sepsisdiagnostik nach Konsensus-Konferenz von 1992	20
Tabelle 6: Definition intra- und postoperativer Komplikationen.....	21
Tabelle 7: Referenzwerte CK /CK-MB.....	23
Tabelle 8: Anteil des perioperativen Myokardinfarkts am Gesamtkollektiv	24
Tabelle 9: Verteilung von Alter und BMI, gesamt und nach Gruppen	24
Tabelle 10: Präoperative Charakteristika und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	25
Tabelle 11: NYHA- und CCS-Klassifikation.....	26
Tabelle 12: Koronarstatus und präoperativer Herzrhythmus	28
Tabelle 13: Extrakardiale Vorerkrankungen gesamt und nach Gruppen	30
Tabelle 14: Vorangegangene Interventionen gesamt und nach Gruppen	31
Tabelle 15: Operationsart gesamt und nach Gruppen	32
Tabelle 16: Extrakorporale Zirkulationszeit, Aortenklemmzeit und Beatmungsdauer...	33
Tabelle 17: Dauer des Katecholamin- und Milrinonbedarfs	35
Tabelle 18: absolute Dauer des Katecholamin- und Milrinonbedarfs.....	36
Tabelle 19: Transfusionsbedarf gesamt und nach Gruppen	37
Tabelle 20: Komplikationen gesamt und nach Gruppen	39
Tabelle 21: maximale cTnI-Werte der Gruppen mit und ohne PMI	41
Tabelle 22: maximale CK-MB der Gruppen mit und ohne PMI.....	43
Tabelle 23: maximale CK der Gruppen mit und ohne PMI	44
Tabelle 24: Häufigkeitsverteilung der cTnI-Werte aller Patienten ohne PMI	45
Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der CK-MB-Werte aller Patienten ohne PMI.....	46
Tabelle 26: Fläche unter der ROC-Kurve für ROC-Analyse cTnI/ CK-MB	48
Tabelle 27: prä- und postoperative LVEF, gesamt und nach Gruppen	54
Tabelle 28: IVS und PWT prä-/ postoperativ gesamt und nach Gruppen.....	55
Tabelle 29: cTnI und CK-MB in Abhängigkeit von der IVS.....	57
Tabelle 30: cTnI und CK-MB in Abhängigkeit von der PWT.....	58
Tabelle 31: Vergleich TEE-Parameter, präoperativ versus postoperativ	58

11 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

12 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. G. Görlach für die Überlassung des Themas und die unkomplizierte Betreuung danken. Vielen Dank für die wissenschaftlichen Hilfestellungen und das kritische Korrekturlesen.

Weiterhin möchte ich mich bedanken bei Herrn Dr. J. Pons-Kühnemann und Frau Christine Scheibelhuth vom Team Medizinische Statistik des Instituts für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Vielen Dank für die wiederholte Beratung zur eigenständigen Auswertung der Daten.

Bei den Mitarbeiterinnen des Sekretariats der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie möchte ich mich für die Hilfe, die Bereitstellung der Akten und die vielen netten Worte bedanken.

Ohne die Unterstützung meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, wären meine Ausbildung und die Fertigstellung dieser Dissertationsarbeit nicht möglich gewesen.

Danke für die stetige Motivation, das Vertrauen in mich und die unendliche Geduld.

13 Lebenslauf

Julia Lunow

Der Lebenslauf wurde aus datenrechtlichen Gründen entfernt.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6645-1



9 783835 196451